

Universitätskinderklinik Zürich
Direktor: Prof. Dr. med. F. H. Sennhauser
Abteilung Immunologie/Hämatologie/KMT
Leiter: Prof. Dr. med. R. Seger

Arbeit unter der Leitung von Dr. med. A. Wiesner und PD Dr. med. R. Lauener

**Verträglichkeit der Ultrarush-Desensibilisierung
bei Kindern mit Hymenopterengiftallergie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Lisbeth Silvia Stahlberger
von Wittenbach SG

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. R. Seger
Zürich 2009

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	3
2	Einleitung.....	5
3	Patienten und Methodik.....	13
4	Resultate	21
5	Diskussion	46
6	Aussichten.....	61
7	Literaturverzeichnis	64
8	Abbildungsherkunft.....	68
9	Verdankungen	69
10	Curriculum vitae	70

1 Zusammenfassung

Hintergrund

Die spezifische Immuntherapie (SIT / Desensibilisierung) stellt bis heute die einzige kausale Behandlung gegen die Hymenopterengiftallergie dar und ist international als sicher und effizient anerkannt. Für die Einleitungsphase der spezifischen Immuntherapie wurden in den vergangenen Jahren zahlreiche, in Dauer der Behandlung, Anzahl Injektionen und verabreichten Dosen des Insektengifts variierende Behandlungsschematas veröffentlicht, die sich auch bezüglich der Häufigkeit von systemischen Nebenwirkungen während der Therapie unterscheiden.

Am Universitätskinderspital Zürich kommt seit 1997 das zeitsparende und kostengünstige Ultrarush-Verfahren zur Einleitung einer Desensibilisierung bei Bienen- und Wespengiftallergie zur Anwendung und bietet dem Kind als Patienten und seinen Eltern eine komfortable Alternative zu anderen Einleitungsvarianten, wie z.B. dem Rush-Verfahren. Da bisher nur wenige Untersuchungen zur Verträglichkeit vor allem bei Kleinkindern durchgeführt worden sind, werden Sicherheit und Zumutbarkeit des Ultrarush-Protokolls bei diesem speziellen Patientengut noch intensiv diskutiert.

Ziel unserer Studie war es deshalb, die Toleranz und Sicherheit dieser Behandlung zu untersuchen und potentielle Risikofaktoren für systemische Nebenwirkungen zu identifizieren, um unseren zukünftigen Patienten eine individuell bestmöglich verträgliche Therapie bieten zu können.

Patienten und Methodik

Im Rahmen dieser Studie wurden 102 Behandlungsprotokolle von 94 Kindern, die zwischen 1997 und 2005 im Universitätskinderspital Zürich eine Einleitung einer Desensibilisierung mittels Ultrarush-Verfahren gegen Hymenopterengift erhalten hatten, retrospektiv analysiert. Die Diagnose- und Indikationsstellung für die spezifische Immuntherapie waren gemäss den Richtlinien der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie erfolgt. Auf der Intensiv- oder intermediate-care-Station wurde den Patienten während einem durchschnittlich 3.5 Stunden dauerndem Ultrarush-Verfahren in aufsteigenden Dosen Insektengift injiziert. Aufgetretene systemische Nebenwirkungen wurden anhand der Klassifikation von H. L. Müller eingeteilt (vereinfacht: Grad I: Urticaria, II: Angio-, Larynxödem, III: Dyspnoe, Thoraxschmerzen, IV: Kreislaufbeeinträchtigung, anaphylaktischer Schock) und sofort adäquat und erfolgreich behandelt.

Resultate

Alle 102 Ultrarush-Verfahren der 94 Kinder, von denen 8 Knaben gegen Biene und Wespe desensibilisiert worden waren, konnten erfolgreich zu Ende geführt werden, wobei alle Patienten mit Abschluss der Einleitung eine Gesamtdosis von $\geq 111.1 \mu\text{g}$ Hymenopterengift erhalten hatten. Bei 86 von 102 Behandlungen (84.3%) tolerierten die Kinder die Injektionen problemlos. 16 Kinder entwickelten systemische Nebenwirkungen (16/102, 15.7%, 9 m, 7 f), davon 6 Grad I- (6/102, 5.9%), 2 Grad II- (2/102, 2.0%) und 5 Grad III- Reaktionen (5/102, 4.9%), wobei eines dieser Kinder keine Therapie benötigte. 3 Kinder klagten über subjektive, unspezifische Symptome, die nicht gemäss H. L. Müller klassifizierbar waren und in einer separaten Kategorie „others“ aufgeführt wurden. In keinem der Fälle traten Grad IV-Reaktionen mit Beeinträchtigung des Kreislaufs auf, milde lokale Reaktionen wie Rötung und Schwellung (Durchmesser $< 10\text{cm}$) im Bereich der Injektionsstellen wurden hingegen bei allen Patienten beobachtet. Das Risiko für systemische Nebenwirkungen war signifikant kleiner für Knaben als für Mädchen ($p = 0.034$, multivariate Analyse). Auch bei den jüngsten Kinder zeigte sich eine Tendenz, weniger Nebenwirkungen zu entwickeln (4 - 9 Jahre, OR 0.27, 95% CI 0.03-1.57), ebenfalls bei Wespengift- (OR 0.33, 95% CI 0.07-1.25) im Vergleich zu Bienengift-Desensibilisierungen. Asthma und/oder Rhinconjunctivitis allergica als allergische Zusatzdiagnosen hatten jedoch keinen Einfluss auf die Nebenwirkungsrate.

Interpretation / Schlussfolgerung

Die seit 1997 am Universitätskinderspital Zürich zur Anwendung kommende Einleitung einer Desensibilisierung gegen Hymenopterengift im Ultrarush-Verfahren zeigt selten Nebenwirkungen und wird von der Mehrheit der Patienten gut akzeptiert und vertragen. Das Ultrarush-Verfahren als Einleitung einer spezifischen Immuntherapie stellt auch für Kinder unter 6 Jahren eine sichere und zeitsparende Behandlung der Insektengiftallergie dar und kann effizient und kostengünstig zukünftige, eventuell lebensbedrohliche anaphylaktische Stichreaktionen verhindern und die Lebensqualität des Patienten und seiner Familie verbessern.

Im Bewusstsein, dass im seltenen Fall ein Kind eine gravierende Reaktion auf die Injektionen des Insektengifts zeigen kann, sollte die Einleitung der Desensibilisierung im Ultrarush-Verfahren nur unter ständiger Beobachtung und in Bereitschaft von adäquater Notfallbehandlung erfolgen, wie es auf einer Intensiv- oder intermediate-care-Station eines spezialisierten Spitals garantiert werden kann.

2 Einleitung

Ca. 3.5% der Schweizer Bevölkerung leiden an einer Insektengiftallergie, welche neben Medikamenten und Nahrungsmitteln eine der drei häufigsten Ursachen für eine anaphylaktische Reaktion vom Soforttyp darstellt (1). Diese kann sich in unterschiedlicher Symptomatik äussern: von lokaler Schwellung und Rötung über generalisierte Urticaria, Angioödem, Dyspnoe bis hin zum lebensgefährlichen anaphylaktischen Schock mit Blutdruckabfall, Bewusstlosigkeit und Kreislaufkollaps.

Neurologische Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel und Lähmungserscheinungen nach Insektenstichen wurden ebenfalls beschrieben, dabei handelt es sich aber um Einzelfälle (2, 3).

Jedes Jahr führen Insektenstiche auch in der Schweiz zu Todesfällen, meistens jedoch bei älteren Personen, was oft auf vorbestehende cardiopulmonale Krankheiten wie Arteriosklerose, koronare Herzkrankheit und Atemwegserkrankungen wie chronische Bronchitis und Emphysem zurückzuführen ist (4). Die in der Schweiz für die Stiche verantwortlichen Insekten gehören zu der Ordnung der Hymenopteren (Hautflügler) : es sind hauptsächlich die Honigbiene (*Apis mellifera*) und Wespe (*Vespula*), selten auch Hornisse (*Vespa crabro*) oder Hummel (*Bombus*). (*siehe Abbildungen 1 - 3 und Schema 1*)

Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zwischen Bienen und Wespen ist ihr Aussehen: Wespen besitzen eine optisch auffällige schwarzgelbe Bänderung, im Gegensatz dazu sind Bienen dunkler, beinahe schwarz und stark behaart.

Während Bienen und Hummeln vor allem in Nähe von Bienenstöcken und Blüten anzutreffen sind, werden Wespen meist durch Nahrungsmittel und Abfälle von Menschen angelockt und zeigen ein deutlich aggressiveres Verhalten als Bienen. Nach einem Bienenstich bleibt der Stachel typischerweise mit anhängendem Giftsack wegen des Widerhakens in der Haut und die Biene verliert damit auch ihr Leben. Wespen hingegen können ihren Stachel in den meisten Fällen behalten und somit mehrmals stechen. Wenn eine Biene sticht, gibt sie etwa 50 bis in seltenen Fällen maximal 140 µg ihres Giftes frei (5), eine Wespe hingegen meist deutlich geringere Mengen von durchschnittlich 3 - 10 µg (6), je nach Autor sogar nur 1.7 - 3 µg (7). Beide Insektengifte enthalten zum Teil ähnliche niedermolekulare Substanzen, Peptide und Eiweisse, jedoch in unterschiedliche Anteilen (siehe Tabelle 1, (8)). Davon führen bei der Biene vor allem die Phospholipase A₂, Hyaluronidase und saure Phosphatase

zur allergischen Sensibilisierung, im Wespengift die Phospholipase A₁, Hyaluronidase und Antigen 5. Selten zeigen Bienengiftallergiker auch spezifische IgE-Antikörper auf das Peptid Mellitin.

Abbildung 1: Biene

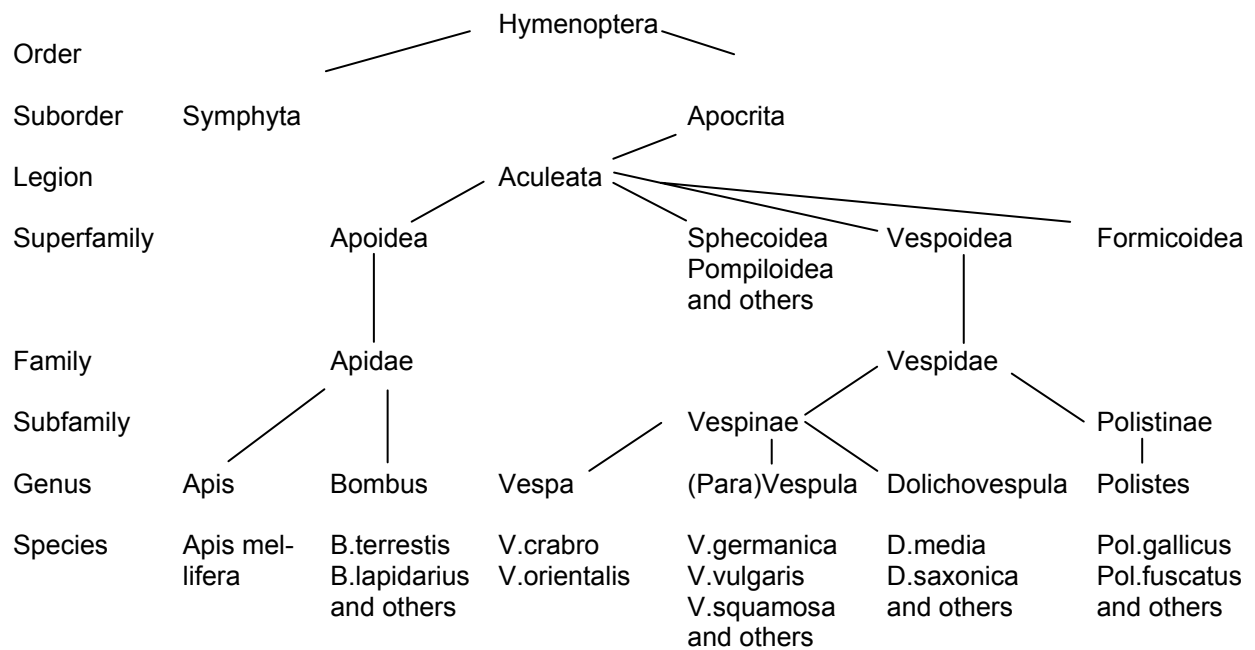


Abbildung 2: Wespe



Abbildung 3: Hummel





Schema 1: Taxonomy of Hymenoptera (modifiziert nach (4))

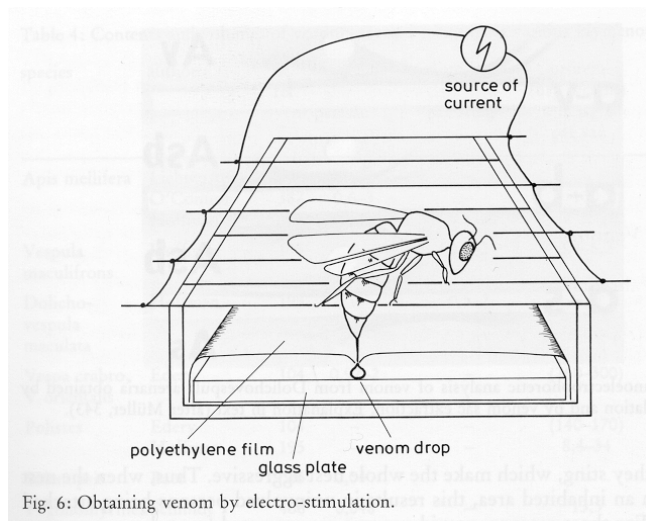


Abbildung 4 : Bienengiftgewinnung mittels Elektrostimulation (aus (4))

Tabelle 1 : Zusammensetzung von Bienen- und Wespengift (aus (8))

	Anteil	Biene	Wespe
Niedermolekulare Substanzen	20-25 %		
Biogene Amine: Histamin, Katecholamine		+	+
Acetylcholine, Serotonin		-	+
Aminosäuren, Oligopeptide		++	++
Carbohydrate, Phospholipide		+	+
Peptide	50-60 %	Mellitin (Api m 4)	Kinine
		Apamin	Mastoparan
		MCD-Peptide	Hämolyisin
		Tertiapin	
		Secapin	
Eiweisse	15-30 %	Phospholipase A ₂ (Api m 1)	Phospholipase A ₁ (Ves v 1)
		Hyaluronidase (Api m 2)	Hyaluronidase (Ves v 2)
		saure Phosphatase (Api m 3)	Antigen 5 (Ves v 3)
		Allergen C	Phosphatase Protease

Spezifische Immuntherapie

Bis heute stellt die spezifische Immuntherapie (SIT / Desensibilisierungstherapie) die einzige kausale Behandlung gegen die Hymenopterengiftallergie dar und wurde international als effektiv (9) und sicher anerkannt.

Ihre protektive Wirkung wurde in kontrollierten Studien belegt und führt bei über 95 % der Wespengiftallergiker zu einem vollständigen Schutz, bei Bienengiftallergikern immerhin in 80 % (10). Aber auch die restlichen Patienten reagieren anschliessend meist nur mit einer abgeschwächten Symptomatik auf ein erneutes Stichereignis (11). Bei Kindern sind die Rückfallquoten ebenfalls sehr gering, Golden et al. beobachteten in einer grösseren Studie in einem Zeitraum von 10 bis 20 Jahren nach der Desensibilisierung nur in 5 % der Fälle einen unvollständigen Schutz mit erneuter allergischer Reaktion (12).

Die Indikation für eine spezifische Immuntherapie wird gemäss den Empfehlungen der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie aufgrund einer einem Insektenstich folgenden systemischen allergischen Soforttypreaktion Grad III oder IV gemäss Klassifikation nach H. L. Müller (Tabelle 2) und gleichzeitigem Nachweis einer IgE-vermittelten Reaktion (positive Hautteste und / oder spezifische IgE gegen Insektengift) gestellt (13).

In Ausnahmefällen wird auch bei weniger schweren allergischen Reaktionen eine Desensibilisierung durchgeführt, z.B. bei erhöhtem Expositionsrisiko in Imkerfamilien, bei einem Wespennest in Wohnnähe oder wenn Ängste des Patienten vor erneuten Stichen und sein damit verbundenes Verhalten die eigene Lebensqualität und die der Familie stark beeinträchtigen.

Insektengift zur Desensibilisierung

Für die Allergietestung und Desensibilisierung wird in der Schweiz reines Insektengift verwendet. Die Wespengiftgewinnung erfolgt durch Extraktion des Giftsackes aus tiefgefrorenen Insekten und beinhaltet daher ein grösseres Risiko für Verunreinigungen als die Gewinnung von Bienengift. Diese erfolgt durch Elektrostimulation lebender Tiere, woraufhin die Bienen durch eine Polyethylenfolie stechen, die über einer Glasplatte angebracht ist. Das Gift bleibt entweder an der Folie kleben oder gelangt auf die darunterliegende Platte, trocknet an der Luft innert Kürze aus und kann später abgeschabt werden. (siehe Abbildung 4: Bienengiftgewinnung mittels Elektrostimulation)

Die kommerziell zugelassenen Giftpräparate werden gefriergetrocknet, wodurch sie bei Lagerung unter 2 - 8 °C über 3 Jahre stabil bleiben. Bei Anwendung werden sie mit albuminhaltigem Puffer verdünnt und sind nur noch für eine je nach Konzentration unterschiedlich beschränkte Zeit haltbar. Gekühlte Bienen- und Wespengiftextrakte in einer Konzentration von 100 µg/ml können maximal 6 Monate verwendet werden, mit zunehmender Verdünnung verkürzt sich die Haltbarkeitsdauer. Konzentrationen unter 0.1 µg/ml sollten täglich neu hergestellt werden (8, 14).

Einleitungsphase der Desensibilisierung

In den vergangenen Jahren wurde eine Vielzahl verschiedener Behandlungsschemata für die Einleitungsphase der Insektengift-Desensibilisierung veröffentlicht, diese sind bis heute in unterschiedlichem Ausmass in Gebrauch. Die bestehenden Therapieprotokolle variieren bezüglich Anzahl Injektionen, Dosen des Insektengiftes und Zeit, die zum Erreichen der Maximaldosis bzw. Erhaltungsdosis nötig ist. Die Erhaltungsdosis beträgt in der Regel 100 µg Insektengift, entsprechend 1 bis 2 Bienenstichen oder mehreren Wespenstichen. Kommt es trotz einer bestehenden Desensibilisierungstherapie zu einer höhergradigen allergischen Reaktion nach erneutem Stichereignis, muss von einem ungenügenden Impfschutz ausgegangen und die Erhaltungsdosis auf 200 µg gesteigert werden. Diese Dosis wird ebenfalls bei Imkern empfohlen (11).

Nachfolgend eine kurze Übersicht über die drei in der Schweiz am häufigsten verwendeten Verfahren für die Einleitungsphase:

- *Ambulante Langzeitdesensibilisierung:* Die Dosis des Insektengiftes wird in wöchentlichen Abständen langsam gesteigert über 3 bis 4 Monate bis zur Höchstdosis von 100 µg.
- *Rush-Verfahren:* dem Patienten werden während eines stationären Aufenthaltes von fünf Tagen täglich 3 bis 4 Spritzen verabreicht bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis von 100 µg.
- *Ultrarush-Verfahren:* während eines Tages auf der Intensiv- oder intermediate-care-Station eines Spitals werden dem Patienten innerhalb von wenigen Stunden in Intervallen von ca. 30 bis 60 Minuten 6 Injektionen bis zur Höchst-

dosis von 50 µg Insektengift gespritzt (entsprechend einer kumulativen Dosis während des ganzen Tages von 111.1 µg). Bei komplikationsfreiem Verlauf kann der Patient in der Regel nach wenigen Stunden Überwachungszeit nach Hause entlassen werden.

Erhaltungstherapie

Allen drei Einleitungsverfahren folgt eine Erhaltungstherapie während einer Dauer von 5 Jahren, die zur Gewährleistung eines genügenden Schutzes vor erneuten anaphylaktischen Reaktionen erforderlich ist (15). Bei Anwendung des Rush- und Ultrarush-Protokolls wird der Patient vom Spital nach der stationären Einleitung zunächst für drei ambulante Desensibilisierungen aufgebeten, in Abständen von 1, 3 und 7 Wochen nach der Einleitung. Dabei wird ihm jeweils unter Überwachung eine Erhaltungsdosis von 100 µg Insektengift injiziert, wobei beim 2. Termin ein Wechsel von der für die Einleitung der Desensibilisierung verwendeten wässrigen Lösung (Pharmalgen) auf Semidepot Extrakt (Alutard) erfolgt. Bei guter Verträglichkeit kann danach ein Hausarzt diese Aufgabe übernehmen, indem er dem Allergiker im ersten Jahr alle 4 Wochen, ab dem zweiten Jahr alle 5 Wochen und ab dem dritten Jahr alle 6 Wochen 100 µg (1 ml = 100'000 SQE, SQ für „standardised quality“, E = Einheit) Insektengift verabreicht. Früher wurde die Erhaltungstherapie nur während drei Jahren oder eventuell sogar weniger lange fortgeführt, seit Lerch und Müller aber 1998 mit einer Studie aufzeigten, dass über 50 Monate dauernde spezifische Immuntherapie bessere Langzeitresultate aufweisen als solche über 33 bis 50 Monate, gelten nun fünf Jahre als internationaler Standard (15).

Wahl und Sicherheit des Einleitungsverfahrens

Welche der Einleitungsphasen zur Anwendung kommt, hängt vom Gesundheitszustand sowie den Lebensumständen des Patienten ab, z.B. von der Entfernung Wohnort - Spital, von Beruf oder der Schul- und familiären Situation. Diese Entscheidung wird zusammen mit dem Patienten auch unter Berücksichtigung seiner Wünsche getroffen.

Die Immuntherapie ist bei Erwachsenen schon seit Jahrzehnten in Gebrauch, dank der wachsenden Erfahrung und reineren Extrakten konnte ihre Sicherheit weiter erhöht werden, was durch zahlreiche Studien belegt wurde (10, 11).

Vor allem das Ultrarush-Verfahren weckte zunehmendes Interesse unter den Allergologen wegen der Vorteile der Zeitersparnis und des raschen Erreichens des Impfschutzes. Einen Nachteil sehen jedoch einige Autoren im leicht erhöhten Risiko für Nebenwirkungen während der raschen Einleitungsphase (11, 16, 17).

Seit ungefähr zehn Jahren wird die Einleitung mittels Ultrarush-Verfahren auch zunehmend bei Kindern eingesetzt, im Kinderspital Zürich seit 1997. Bisher gibt es nur wenige Untersuchungen zur Verträglichkeit vor allem bei kleineren Kindern (18-20), so dass das Ziel unserer Studie war, die Toleranz und Sicherheit der Ultrarush-Behandlung bei Kindern mit Bienen- und Wespengiftallergien zu analysieren und auftretende Nebenwirkungen gemäss einer sich bereits bewährten Klassifikation nach H. L. Müller in unterschiedlichen Schweregraden zu erfassen. (Einteilung der allergischen Allgemeinreaktionen auf Hymenopterenstiche nach H. L. Müller, leicht modifiziert, Tabelle 2)

Falls sich die viel versprechenden Ergebnisse von bereits erschienenen, jedoch hauptsächlich an Erwachsenen durchgeführten Publikationen (20, 21) bei uns bestätigen, könnte dies dazu beitragen, dass das Ultrarush-Verfahren auch bei Kindern international als sicher und effizient anerkannt wird.

Tabelle 2: Einteilung der allergischen Allgemeinreaktionen nach H. L. Müller (modifiziert)

Stadium	Reaktion
schwere Lokalreaktion	Schwellung bei Einstichstelle > 10 cm (>24h)
Grad I	Generalisierte Urticaria, Juckreiz, Unwohlsein, Angst
Grad II	Eines oder mehrere Symptome des Stadium I und mindestens 2 der folgenden Symptome: Angioödem (allein schon Stadium II), Bauchschmerzen, Brechreiz, Erbrechen, Durchfall, Schwindel, thorakales Druckgefühl
Grad III	Eines oder mehrere Symptome des Stadium I oder II und mindestens 2 der folgenden Symptome: Atemnot, Stridor, pfeifende Atmung (alle diese je allein schon Stadium III), Schluckstörung, Dysarthrie, Verwirrtheit, Todesangst
Grad IV	Eines oder mehrere Symptome des Stadium I bis III und mindestens 2 der folgenden Symptome: Zyanose, arterielle Hypotension, Kollaps, Bewusstseinsverlust, Stuhl-/Urininkontinenz
andere (Spätreaktionen oder ungewöhnliche Manifestationen)	Serumkrankheit, generalisierte Vaskulitis, Glomerulonephritis, nephrotisches Syndrom, neurologische oder hämatologische Syndrome, kardiale Symptomatik

Abbildung 5 : Einteilung der allergischen Allgemeinreaktionen (aus (4))



3 Patienten und Methodik

Patienten

Im Rahmen dieser Studie wurden 102 Behandlungsprotokolle von 94 Kindern, die zwischen dem 1.1.1997 - 31.12.2005 im Kinderspital Zürich eine Einleitung einer Desensibilisierung mittels Ultrarush-Verfahren gegen Hymenopterengift erhalten hatten, retrospektiv analysiert.

Die Indikation für eine spezifische Immuntherapie wurde gestellt aufgrund einer einem Insektenstich folgenden systemischen allergischen Soforttypreaktion Grad III oder IV gemäss Klassifikation nach H. L. Müller (Tabelle 2) und erhöhten spezifischen IgE-Antikörpern gegen das entsprechende Insektengift. In einigen Fällen wurde auch bei weniger schweren allergischen Reaktionen eine Desensibilisierung durchgeführt, z.B. bei erhöhtem Expositionsrisiko in Imkerfamilien, bei einem Wespennest in Wohnnähe oder wenn das Kind und seine Eltern sehr grosse Angst vor erneuten Stichen und den möglichen Folgen hatten. Von den insgesamt 102 Ultrarush-Therapien waren 65 gegen Bienengift und 37 gegen Wespengift gerichtet, 8 Knaben wurden gegen beide Insekten desensibilisiert und in unserer Studie zweifach berücksichtigt.

Für die statistischen Analysen erfolgte einerseits eine Berechnung mit dem kompletten Datensatz (102 Behandlungen samt den 8 Doppel-Ultrarush), andererseits mit bereinigten, reduzierten Datensätzen, wobei jeweils nur die 1. der 2 Ultrarush-Behandlungen einbezogen wurde. Ebenfalls berücksichtigt wurde, dass sich unter den 94 Patienten 2 Geschwisterpaare befanden, im einen reduzierten Datensatz wurde jeweils das ältere, im anderen das jüngere der Geschwister ausgeschlossen. Ihre Verwandtschaft nahm jedoch keinen Einfluss auf die Resultate.

Die Gruppe der Kinder setzte sich zusammen aus 24 Mädchen und 70 Knaben, wobei das Alter der kleinen Patienten am Tag der Ultrarush-Therapie zwischen 4 und 15.1 Jahren (mean 10.4, median 10.5) lag.

Alle 102 Behandlungen wurden zum Vergleich in 3 Altersgruppen aufgeteilt:

4 - < 8 Jahre (n = 15, 4 f, 11 m), 8 - <12 Jahre (n = 60, 48 m, 12 f) und 12 - 16 Jahre (n = 27, 19 m, 8 f).

Diagnostik

Anamnese

Aufgrund der Anamnese wurden zunächst der Schweregrad der allergischen Reaktion (gemäss H. L. Müller), das wahrscheinlich verantwortliche Insekt und das Risiko für erneute Stichreaktionen beurteilt.

Dazu benötigten die behandelnden Ärzte Angaben zur Anzahl der bisher aufgetretenen Stiche, dem Ort der / des Stiche(s) (Körperteil), Art und Schweregrad der auftretenden Symptome, Zeitintervall zwischen Stich und Beginn der Symptomatik und eventuell verabreichte Therapie (Antihistaminikum, Steroid). Um zwischen den verschiedenen Insekten zu unterscheiden, wurden die Kinder und ihre Begleitung nach dem Aussehen des Tieres befragt (siehe Einleitung und Abbildungen Insekten) und ob ein Stachel in der betroffenen Hautregion geblieben war. Letzteres ist meist bei Bienen der Fall, im Gegensatz zu Wespen, die ihren Stachel in der Regel behalten und mehrmals zustechen können (wobei auch hier ein Stachel zurückbleiben kann). Des Weiteren wurden allenfalls vorbestehende Krankheiten oder andere Allergien des Patienten genau erfasst und das Expositionsrisiko gegenüber dem verantwortlichen Insekt eingeschätzt.

Hautteste

Bei der Mehrheit der behandelten Patienten (85 von 102, 83%) wurden vor Indikationsstellung einer Desensibilisierung Hautteste durchgeführt. Abhängig davon, ob die primäre Abklärung am Universitätskinderspital Zürich oder auf der Allergiestation der Dermatologischen Klinik des Universitätsspitals Zürich erfolgt worden war, sind folgende Hauttestresultate bekannt: 33 % Prickteste für Biene und Wespe am Kinderspital Zürich und 10 % Prickteste auf der Allergiestation der Dermatologischen Klinik des Universitätsspitals Zürich. Auf dieser Abteilung wurden in 42 % der Fälle noch Intracutan-Testungen durchgeführt.

Pricktest:

Am Unterarm des Kindes wurde in aufsteigender Dosierung jeweils ein Tropfen von 10, 100 und 300 µg/ml Insektengift (Pharmalgen wässrig, ALK) aufgebracht und mittels einer feinen Lanzette (Stallerpoint®, Polymethacrylat-Nadel, Spitze 1mm. Firma: Stallergènes) durch die Testlösung senkrecht in die Haut gepresst.

Gleichzeitig wurden als Positivkontrolle Histamin 10 mg/ml und als Negativkontrolle entweder NaCl 0.9% bei den weiter zurückliegenden Patienten oder seit ca. 2004 „Témoin négatif“, das Lösungsmittel des Insektengiftextraktes (Zusammensetzung: Wasser für Injektionszwecke, Phenol und Glycerol. Firma: Stallergènes) aufgetragen. Der Pricktest wurde als positiv gewertet, wenn eine Quaddel und Rötung grösser oder gleich dem Durchmesser der Reaktion auf Histamin auftraten. Die Hautreaktionen wurden mit einer einheitlichen Ringschablone (Bencard Allergie-Dienst, Kinderspital Zürich) in mm quantifiziert.

Intrakutantest:

Auf der Allergiestation der Dermatologischen Klinik des Universitätsspitals Zürich wurden mittels einer Tuberkulinspritze 0.02 - 0.05 ml der verdünnten Allergenlösung in die oberflächlichen Hautschichten injiziert. Dabei wurden Verdünnungen von 0.00001, 0.001, 0.01, 0.1, 1.0 µg/ml Bienen- bzw. Wespengift (ALK-SQ™, ALK-Scherax GmbH, Hamburg, Deutschland) verwendet. Die Hautschwelle wurde als tiefste Konzentration bestimmt, bei der eine Quaddel von mindestens 5 mm Durchmesser mit Rötung auftrat. Als Positivkontrolle diente bei diesem Test wiederum Histamin, als Negativkontrolle NaCl 0.9% (22).

Laboruntersuchungen

Die Testung erfolgte frühestens vier Wochen aber möglichst innerhalb des ersten Jahres nach dem Stich durch das Labor der Allergiestation des Universitätsspitals Zürich oder des Kinderspitals Zürich. Soweit dokumentiert, wurden auch Werte berücksichtigt, die auf Antrag der behandelnden Hausärzte von externen Labors gemessen wurden.

Spezifische IgE auf Bienen- und Wespengift wurden mittels Pharmacia-ImmunoCAP-System™ (Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Schweden) bestimmt und in CAP - Klassen eingeteilt (Tabelle 3). Eine Konzentration von ≥ 0.35 kU/l entsprach einem

positiven Resultat.

Bei Unklarheit durch gleichzeitiges Vorhandensein von spezifischen IgE auf Wespen- und Bienengift wurde bei einigen Kindern zusätzlich ein Hemmversuch (RAST-Inhibition) zur Unterscheidung einer Kreuzreaktion von einer zweifachen Sensibilisierung durchgeführt.

Des Weiteren wurde bei 45 Patienten (von 102, 44 %) der Gesamt-IgE Wert bestimmt, bei 46 (von 102, 45 %) auch die Konzentration der Serumtryptase (mittels UniCAP, Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Schweden). Die Tryptasewerte wurden mit Ausnahmen routinemässig ab dem Jahr 2000 am Kinderspital Zürich getestet.

Tabelle 3

Konzentration IgE	Klasse	Allergen spezifischer IgE-Gehalt
< 0.35 kU/l	0	nicht messbar
0.35 - 0.7 kU/l	1	Grenzbefund, Relevanz fraglich
0.71 - 3.50 kU/l	2	leicht erhöht, Relevanz möglich
3.51 - 17.50 kU/l	3	mässig erhöht, Relevanz wahrscheinlich
17.51 – 50.00 kU/l	4	stark erhöht, relevant
50.01 - 100 kU/l	5	sehr stark erhöht, relevant
> 100 kU/l	6	sehr stark erhöht, relevant

Vorgehen Ultrarush-Einleitung der Desensibilisierung

Auf der Intensiv- oder intermediate-care-Station der Universitätskinderklinik Zürich wurde den Patienten unter kontinuierlicher Überwachung gereinigtes Insektengift (ALK Pharmedalgen wässrig) in aufsteigender Dosierung verabreicht während einer Dauer von 2.5 bis 5.5 Stunden (mean: 3.5 h, median: 3.5 h; Zeiten berechnet für 100 Behandlungen, 2 Protokolle fehlend).

Bei Eintritt erfolgte zunächst eine klinische Untersuchung des Kindes und wurde auch anamnestisch ein möglicherweise bestehender Infekt ausgeschlossen. Zusätzliche Kontraindikationen für eine Desensibilisierung waren nebst Infekten die Einnahme von ACE-Hemmern oder β -Blockern. Anschliessend wurde den Kindern ein intravenöser Zugang gelegt und vor Beginn, während und nach Ultrarush-Behandlung Herzfrequenz und Blutdruck überwacht und regelmässig dokumentiert, um allfällige systemische Reaktionen bestmöglich erfassen und therapieren zu können.

Nebenwirkungen und therapeutische Massnahmen wurden protokolliert und anhand der Klassifikation von H. L. Müller (Tabelle 2) und einer Zusatzkategorie „others“ in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt.

Injiziert wurde abwechselnd subkutan in die Streckseite des rechten und linken Oberarms, eine Handbreite über dem Ellbogen.

Die Desensibilisierung wurde mit 0.1 µg (0.1 ml des Fläschchens Nr. 2 (1.0 µg/ml), ALK Pharmalgen wässrig) Hymenopterengift begonnen, dann folgten im Abstand von 20 - 135 Minuten (mean: 41, median: 35 min) die nächsten Injektionen von 1.0 µg (0.1 ml des Fläschchens Nr. 3 (10.0 µg/ml)), 10 µg (0.10 ml des Fläschchens Nr. 4 (100 µg/ml)) und 20 µg (0.20 ml des Fläschchens Nr. 4 (100 µg/ml)). Danach verabreichte man den Kindern die 5. und 6. Spritze à 30 µg (0.30 ml des Fläschchens Nr. 4 (100 µg/ml)) und 50 µg (0.50 ml des Fläschchens Nr. 4 (100 µg/ml)). Wenn Patienten systemische Nebenwirkungen während der Ultrarush-Einleitung der Desensibilisierung entwickelten, wurden Intervalle und Dosis entsprechend angepasst.

Schema Ultrarush-Einleitung der Desensibilisierung

Injektion Nr.	Dosis Insektengift	Injektion von ALK Pharmalgen wässrig (Konzentration):	Zeitintervall
1	0.1 µg	0.10 ml des Fläschchens Nr. 2 (1.0 µg/ml)	
			30 Minuten
2	1 µg	0.10 ml des Fläschchens Nr. 3 (10.0 µg/ml)	
			30 Minuten
3	10 µg	0.10 ml des Fläschchens Nr. 4 (100 µg/ml)	
			30 Minuten
4	20 µg	0.20 ml des Fläschchens Nr. 4 (100 µg/ml)	
			60 Minuten
5	30 µg	0.30 ml des Fläschchens Nr. 4 (100 µg/ml)	
			60 Minuten
6	50 µg	0.50 ml des Fläschchens Nr. 4 (100 µg/ml)	

Bei den komplikationslosen Fällen betrugen die Zeitintervalle zwischen 20 und 90 Minuten (mean: 40, median: 35 min), bei der Gruppe mit Nebenwirkungen zwischen 25 und 135 Minuten (mean: 46, median: 35 min).

Mit Abschluss der Ultrarush-Behandlung hatten die Kinder bei allen 102 Behandlungen die angestrebte kumulative Dosis von mindestens 111.1 µg Hymenopterengift erhalten, vier Kinder kamen wegen Verdünnungsfehlern auf eine kumulative Dosis zwischen 111.11 und 127.775 µg. Weitere vier Kinder erhielten bei Nebenwirkungen

nach einer bestimmten Dosis nach mindestens 30 Minuten ein zweites Mal dieselbe Menge Insektengift. Sie erreichten so Maximaldosen von 111.2 (2 x 0.1 µg), 121.1 (2 x 10 µg), 131.1 (2 x 20 µg) und 141.1 µg (2 x 30 µg). Details dazu sind in Tabelle 5 (unter Resultate) aufgeführt.

In den Jahren 1997 bis ungefähr 1999 verbrachten die Patienten auch bei komplikationsloser Ultrarush-Therapie die anschliessende Nacht sicherheitshalber stationär auf der allgemeinen Abteilung im Kinderspital, in neuerer Zeit wurden die Kinder bei guter Verträglichkeit nach ca. 3 bis 4 Stunden Überwachung nach der letzten Injektion nach Hause entlassen (entsprechend der am längsten, nach Ultrarush aufgetretenen systemischen Nebenwirkung nach 3 Stunden).

Eine, drei und sieben Wochen nach Ultrarush wurden die Kinder für die ambulante Fortsetzungsbehandlung ins Kinderspital aufgeboten.

Beim ersten Termin erhielten sie zwei Injektionen à 50 µg Pharmalgen wässrig im Abstand von ½ h. Danach wurde auf Alutard SQ (Aluminiumhydroxid-Depot-Präparation, ALK) à 50'000 SQ-Einheiten (= 50 µg) gewechselt. Beim zweiten Treffen verabreichte man ihnen zwei solche Dosen mit einem Intervall von 30 Minuten, beim abschliessenden dritten Termin nur noch eine einzelne Spritze mit 100'000 SQE (= 100 µg).

Tabelle 4: Demographische / Klinische Daten der 94 Patienten

Anzahl Patienten	Total N = 94	Bienengift-Ultrarush	Wespengift-Ultrarush
Alter (in Jahren)			
zwischen	4.0 und 15.1		
Mittelwert	10.39		
Median	10.45		
Geschlecht			
Knaben	70 (74.5 %)	42 (60 % der Knaben)	28 (40 % der Knaben)
Mädchen	24 (25.5 %)	18 (75 % der Mädchen)	6 (25 % der Mädchen)
Desensibilisierung gegen:	N = 102	N = 102	N = 102
Bienengift	57 (55.9 %)	65 (63.7 %)	
Wespengift	29 (28.4 %)		37 (36.3 %)
beide	8 (7.8 %)		
Schweregrad SR vor Therapie: (bei Abstufungen: höherer Wert) N = 102			
I	1 (1.0 %)	1	0
II	20 (19.6 %)	13	7
III	60 (58.8 %)	37	23
IV	15 (14.7 %)	9	6
Sensibilisierung	6 (5.9 %)	5	1

SR = systemische allergische Reaktion auf Insektenstich vor Therapie, Einteilung nach H. L. Müller

Statistik

Für die statistischen Berechnungen ergaben sich aus unserem Patientengut folgende zwei Probleme: 8 Kinder waren gegen Biene und Wespe desensibilisiert, d.h. zweimal behandelt worden. Ebenfalls gab es innerhalb der 94 Kinder zwei Geschwisterpaare.

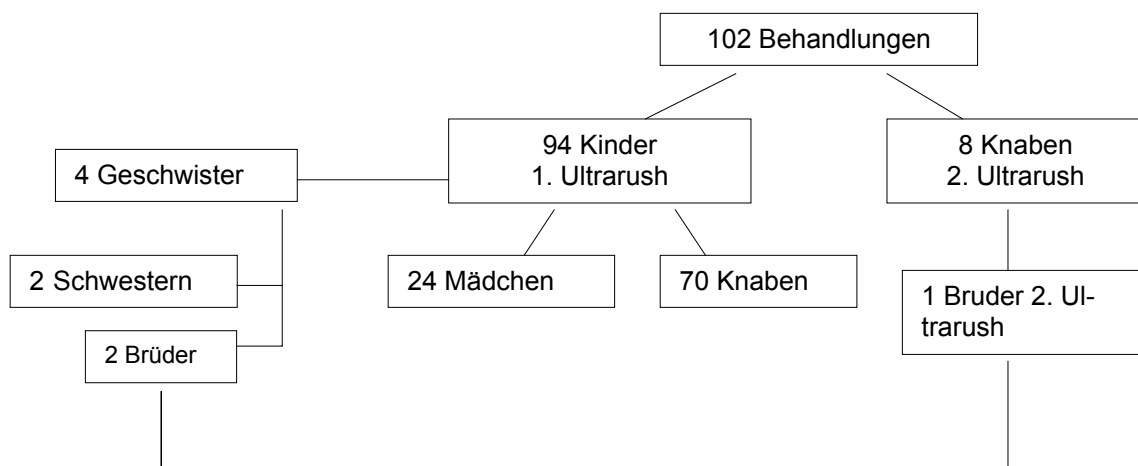
Als Lösung wurde mit 3 verschiedenen Datensätzen gerechnet:

1. Vollständiger Datensatz (complete data) : 102 Behandlungen bei 94 Kindern
2. Reduzierter Datensatz 1 (reduced data 1) :
92 Behandlungen bei 92 Kindern, wobei die 2. Ultrarush-Behandlung und jeweils das Ältere der Geschwister ausgeschlossen wurde
3. Reduzierter Datensatz 2 (reduced data 2) :
92 Behandlungen bei 92 Kindern, wobei die 2. Ultrarush-Behandlung und jeweils das Jüngere der Geschwister ausgeschlossen wurde

Die Analysen wurden mit allen 3 Datensätzen durchgeführt. Danach wurden die Resultate des vollständigen Datensatzes mit den Resultaten der reduzierten Datensätze verglichen, die unbeeinflusst (unbiased) sein sollten, da die Beobachtungen der re-

duzierten Datensätze unabhängig sind. Wenn die Resultate der reduzierten Datensätze sich nicht ausgesprochen von den Resultaten des kompletten Datensatzes unterscheiden, kann man daraus schliessen, dass die Resultate des kompletten Datensatzes valid sind. Ein solches Vorgehen wird Sensitivitätsanalyse genannt.

Die uni- und multivariaten Analysen wurden durchgeführt von Dr. med. Christian Bieli (Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Basel) mittels R 2.1 (R: A language and Environment for Statistical computing, R Foundation for Statistical computing, Vienna, Austria).



Schema 2: Überblick über die verwendeten Daten

4 Resultate

In einem ersten Abschnitt werden unsere Resultate rein deskriptiv mittels univariater Analysen beschrieben.

In einem zweiten Abschnitt folgen die multivariaten Analysen (samt Tabellen) zu den Variablen, die eine besondere Beachtung verlangen und deshalb auf Unabhängigkeit voneinander geprüft wurden. Wegen der bereits erläuterten komplexen Datensituation ist die Anzahl berücksichtigter Fälle zum Teil unterschiedlich, was jedoch immer aus dem Text und den Tabellen hervorgehen sollte.

4.1 Univariate Analysen

Zwischen 1997 und 2005 wurde bei 94 Kindern (24 Mädchen, 70 Knaben) im Alter von 4.0 bis 15.1 (mean: 10.4, median: 10.5) am Kinderspital Zürich eine spezifische Immuntherapie gegen Insektengift initiiert.

Das für die Einleitungsphase der Desensibilisierung zur Anwendung kommende, standardisierte Ultrarush-Verfahren dauerte zwischen 2.5 und 5.5 Stunden (mean: 3.5 h, median: 3.5 h; bezogen auf 100 Behandlungen, 2 Protokolle fehlend) und erfolgte auf der Intensiv- bzw. intermediate-care-Station unter ständiger Beobachtung und Gewährleistung von adäquater Notfallbehandlung.

Acht Knaben wurden sowohl gegen Bienen- als auch Wespengift desensibilisiert und an zwei verschiedenen Tagen dazu aufgeboten. Wir betrachteten sie je als einen einzelnen, separaten Fall in unseren Untersuchungen. Insgesamt richteten sich demnach 65 von 102 Desensibilisierungen (63.7 %) gegen Bienen- und 37 von 102 (36.3 %) gegen Wespengift.

Im Gegensatz zu anderen Studien, bei denen die Patienten vor Desensibilisierungsbeginn Antihistaminika erhalten hatten (23, 24), erhielten die Kinder unserer Studie keine entsprechende Prämedikation.

In Tabelle 4 sind die demographischen / klinischen Daten aller Mädchen und Jungen dieser Studie aufgeführt.

Die Ultrarush-Einleitung der Desensibilisierung musste in keinem der Fälle frühzeitig abgebrochen und konnte bei allen Patienten erfolgreich zu Ende geführt werden. Bei allen 102 Behandlungen hatten die Kinder somit am Ende der Einleitungsphase nach der letzten Injektion (50 µg) eine Gesamtdosis von ≥ 111.1 µg Hymenopterengift erreicht.

Wie in Tabelle 5 ersichtlich ist, kamen vier Kinder wegen Verdünnungsfehlern auf eine kumulative Dosis zwischen 111.11 und 127.775 µg.

Bei weiteren vier Kindern wurde bei Nebenwirkungen dieselbe Dosis Insektengift nach 30 Minuten wiederholt verabreicht. Sie erreichten so Maximaldosen von 111.2 (2 x 0.1 µg), 121.1 (2 x 10 µg), 131.1 (2 x 20 µg) und 141.1 µg (2 x 30 µg).

Dabei kam es in zwei dieser vier Fälle zu keinen weiteren Reaktionen, die höhere Maximaldosis wurde gut toleriert. Die beiden anderen Kinder reagierten zwar nicht direkt auf die wiederholte Gabe derselben Dosis, entwickelten jedoch bei Gabe der letzten Injektion (50 µg) erneut Nebenwirkungen.

Tabelle 5 : Kumulative Dosis Insektengift bei allen Ultrarush

Anzahl Behandlungen	Kumulative Dosis	Kommentar	allfällige / weitere Nebenwirkungen:
93	111.1 µg	normale Dosierung	keine
1	127.775 µg	falsche Verdünnung, 9 statt 6 Dosen	keine
3	111.11 µg	zusätzlich 0.01 µg zu Beginn	keine
1	111.54 µg	falsche Verdünnung, 7 statt 6 Dosen	keine
1	131.1 µg	2 x 20 µg nach 1. Nebenwirkung	2. Nebenwirkung bei 50 µg
1	141.1 µg	2 x 30 µg nach 1. Nebenwirkung	keine weiteren Nebenwirkungen mehr
1	121.1 µg	2 x 10 µg nach 1. Nebenwirkung	2. Nebenwirkung bei 50 µg
1	111.2 µg	2 x 0.1 µg nach 1. Nebenwirkung	keine weiteren Nebenwirkungen mehr

Tabelle 6 : Nebenwirkungen während Ultrarush

Nebenwirkungen:	Anzahl:
Milde Lokalreaktion: leichte Rötung und Schwellung < 10cm Durchmesser	bei allen Behandlungen
Schwerere Lokalreaktion: starke Rötung > 10 cm Durchmesser	1.0 % (1 von 102)
Grad I	5.9 % (6 von 102)
Grad II	2.0 % (2 von 102)
Grad III	4.9 % (5 von 102)
Grad IV	0.0 % (0 von 102)
others	2.9 % (3 von 102)

Nebenwirkungen

Bei allen Kindern wurden milde lokale Reaktionen wie Rötung und Schwellung im Bereich der Injektionsstellen beobachtet, durch Kühlung (Coldpack) und lokales Auftragen von Antihistamingel (Fenistil®-Gel, Dimetindenmaleat) konnte ihnen jedoch leicht Linderung verschafft werden. Mit Ausnahme eines einzigen Mädchens, wel-

ches an den Einstichstellen eine grössere Rötung von 12 x 10 cm Durchmesser, jedoch nur eine Schwellung von 5 x 5 cm zeigte, wiesen alle Kinder eine Rötung und Schwellung von < 10 cm Durchmesser auf.

Bei 86 von 102 Behandlungen (84.3 %) tolerierten die kleinen Patienten die Ultrarush-Therapie ohne systemische allergische Nebenwirkungen.

Wie in Tabelle 7 ersichtlich ist, entwickelten 16 Kinder (von 102, 15.7 %; 9 m, 7 f) Symptome einer systemischen allergischen Reaktion, welche anhand der Klassifikation von H. L. Müller (Tabelle 2) in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt wurden. Dabei ist zu erwähnen, dass die nicht ganz eindeutigen Nebenwirkungen (z.B. II – III) während der Einleitung der Desensibilisierung jeweils auf den höher gestuften Grad (z.B. III) aufgerundet wurden.

Mit einer weiter unten erwähnten Ausnahme entwickelte sich die Symptomatik bei allen Kindern innerhalb von 30 Minuten nach der verursachenden Dosis.

Es ereigneten sich 6 Grad I - Reaktionen (von 102, 5.9 %; 5 m, 1 f), wovon eine erst drei Stunden nach der letzten Dosis auftrat.

Weitere 2 Mädchen zeigten Nebenwirkungen Grad II (von 102, 2.0 %; 2 f) mit Angioödem (Larynx, periorbital), stärkere systemische Reaktionen von Grad III (Dyspnoe/Stridor) folgten bei 5 Kindern auf die Injektionen (von 102, 4.9 %; 2 m, 3 f). Bei einem dieser 5 Kinder bildeten sich die Symptome jedoch spontan zurück.

In keinem der Fälle kam es zu Grad IV - Nebenwirkungen, d.h. der Kreislauf war nie beeinträchtigt. 3 Patienten (von 102, 2.9 %; 2 m, 1 f) klagten über subjektive, unspezifische Symptome, die nicht gemäss H. L. Müller klassifiziert werden konnten, wie z.B. Kribbeln auf der Zunge oder im Hals. Wir führen sie in einer separaten Kategorie unter „others“ auf (siehe Tabelle 7).

Während der Einleitungsphase reagierten 3 der 16 Kinder mehrmals mit einer systemischen Nebenwirkung, ein Kind zeigte eine Steigerung des Grades (I→III), ein zweites Kind reagierte zweimal mit einer Grad III - Nebenwirkung, bei dem dritten Kind wiederholte sich eine Grad II - Nebenwirkung dreimal trotz Therapie. Die Injektionen konnten jedoch bei allen drei Kindern trotzdem erfolgreich zu Ende geführt werden. Ihre Symptomatik ist im folgenden Abschnitt „Dosisabhängigkeit“ näher ausgeführt.

Wie bereits im Abschnitt Patienten und Methodik erwähnt, fanden sich 2 Geschwisterpaare unter den 94 Patienten, deren Verwandtschaft jedoch keinen Einfluss auf die Resultate nahm. Zwei Brüder tolerierten die Einleitungsphase der Desensibilisie-

rung beide ohne jegliche Nebenwirkungen. Das andere Geschwisterpaar zeigte einen intrafamiliären Unterschied : die jüngere von zwei Schwestern reagierte mit einer Nebenwirkung Grad III, während das ältere Mädchen die Injektionen problemlos ertrug.

Tabelle 7 : 16 Patienten mit Nebenwirkungen

G	Alter (J)	Insekt	Grad SR	Nebenwirkungen bei Ultrarush	Grad NW	bei Dosis in µg	systemische Therapie
w	8.1	Biene	II	generalis. Urticaria an Abdomen u. Rücken, Husten (kein Giemen, Brummen = Larynxödem), Müdigkeit	II	50	Clemastin, Prednisolon i.v.
m	9.5	Biene	Sensibilisierung	unspezifische Symptome: Schwindel (beim Aufstehen zur Toilette)	others	30	keine nötig
m	9.5	Biene	II - III	generalisierte Urticaria	I	30	Clemastin i.v.
m	10.9	Biene	III	Urticaria an Brust, Rücken (ohne Extremitäten/Gesicht), Dyspnoe , Kribbeln im Hals: Larynxödem, Bronchokonstriktion (Giemen, Brummen), rasch regredient auf Therapie, Kreislauf, Blutdruck u. O ₂ -Sättigung jederzeit stabil und adäquat	III	30	Clemastin, Prednisolon i.v., Salbutamol
m	14.7	Biene	III	Pruritus, generalis. Urticaria , Gänsehaut deutliche Atemnot, Engegefühl in Brust u. Dyspnoe	I III	20 50	Clemastin, Prednisolon i.v. Adrenalin-Inhalation (wenig Besserung), Salbutamol-Inhalation (Besserung)
w	10.3	Biene	II - III	Urticaria ca. 3 h nach letzter Injektion	I	3h nach 50	Clemastin, Prednisolon i.v.
w	10.4	Biene	II	subjektiv leichte Atemnot , nicht objektivierbar (unauffällige Auskultation, fehlende Dyspnoezeichen, normale O ₂ -Sättigung), rasche Besserung	III	1	keine
m	12.1	Biene	III - IV	generalis. Urticaria , Kratzgefühl Hals, keine respiratorischen/Kreislauf-Symptome	I	30	Clemastin, Prednisolon i.v.
m	10.5	Biene	II - III	subjektives Kribbeln im Hals, keine Kreislauf- oder Atemprobleme	others	50	Cetirizin per os (darauf Besserung)
w	8.7	Biene	III	Thoraxschmerz, inspirator. Stridor bei normaler O ₂ -Sättigung, Blutdruck/Puls normal, Besserung nach Therapie 1) Thoraxschmerz, in- u. expirator. Stridor bei normaler O ₂ -Sättigung, Blutdruck/Puls normal, Therapie 2)	III III	10 50	1) Clemastin, Prednisolon i.v., Inhalation von Adrenalin 2) Clemastin i.v., Inhalation von Adrenalin u. Salbutamol, Prednisolon i.v.; vor Entlassung 50 mg Prednisolon i.v.
w	14.1	Biene	III	periorbitale Schwellung beidseits , Clemastin i.v. zur Stabilisierung nach 2. Dosis (während ganzer Zeit)	II	1, 30 u. 50	Clemastin i.v.
m	15.1	Biene	II	Rötung an Ohren, Juckreiz in Gehörgängen, Ausschlag im Bereich der oberen Thoraxapertur, einzelne urticarielle Läsion am linken Arm	I	50	keine
w	15.0	Wespe	III	Schwellung des linken Oberarms, Schluckbeschwerden, passagere Atemnot , O ₂ -Sättigung und Kreislauf normal	III	0.1	Clemastin, Prednisolon i.v., Kopftieflagerung; vor Austritt Clemastin u. Prednisolon i.v.
w	11.3	Wespe	III	leichtes Kribbeln auf der Zunge , spontane Verbesserung	others	10	keine
m	10.3	Biene	IV	Rötung, Schwellung an linker Wange im Sinne einer Urtica , wo erster Stich durch Biene gewesen war	I	50	keine, vor Austritt 1 Levocetirizin p.o.
m	10.7	Wespe	III	Generalis. Urticaria 15 min nach letzter Dosis	I	50	1h 25 min nach Reaktion Levocetirizin p.o.
alle 16 Kinder dieser Gruppe				lokale Rötung und Schwellung, teilweise Überwärmung und Juckreiz an der Einstichstelle, Symptomlinderung falls nötig mit Coldpack u./o. Antihistamingel			

SR = systemische allergische Reaktion auf Insektenstich vor Therapie, Einteilung nach H. L. Müller

G = Geschlecht

Dosisabhängigkeit

Nach der initialen Dosis von **0.1 µg** reagierte ein einziges Kind mit passagerer Atemnot (ohne Abfall der Sauerstoffsättigung), Schwellung des linken Oberarms und Schluckbeschwerden (Nebenwirkungen Grad III). Gemäss Protokoll wurde folgende Therapie veranlasst: Kopftieflagerung, Prednisolon und Clemastin i.v. (Tavegyl®).

Bei **1.0 µg** wurden bei einem Mädchen eine Grad II -, bei einer zweiten Patientin eine Grad III-Reaktion beobachtet. Das erste Mädchen zeigte zusätzlich zu lokaler Rötung eine leichte periorbitale Schwellung (Grad II), die trotz Gabe von Clemastin i.v. auch bei den höheren Dosen 30 und 50 µg erneut auftrat bzw. unverändert blieb.

Das andere Mädchen klagte über leichte Atemnot (subjektiv), die jedoch nicht objektivierbar war bei unauffälliger Auskultation, fehlenden Dyspnoezeichen und normaler Sauerstoffsättigung. Ihr subjektives Befinden besserte sich aber rasch wieder, so dass keine Therapie erforderlich war.

Injektionen von **10 µg** Hymenopterengift verursachten bei zwei Patienten Nebenwirkungen – eine Grad III (inspiratorischer Stridor und Thoraxschmerzen ohne Abfall der Sauerstoffsättigung) und eine nicht klassifizierbare Symptomatik (leichtes Kribbeln auf der Zunge). **20 µg** lösten bei einem Kind Pruritus und eine generalisierte Urticaria entsprechend Grad I aus, wobei dasselbe Kind später nach 50 µg auch noch über Atemnot und Engegefühl im Brustkorb klagte (Grad III).

Bei zunehmender Steigerung der kumulativen Dosis zeigten nach Injektion von **30 µg** Insektengift fünf Kinder Nebenwirkungen: zwei Grad I und je ein Grad II und III (Grad I: beide mit generalisierter Urticaria, einmal zusätzlich mit Kratzgefühl im Hals ohne Dyspnoe; Grad II: periorbitales Angioödem; Grad III: Larynxödem und Bronchokonstriktion). Ein weiteres Kind litt unter unspezifischem Schwindel ohne zusätzliche Symptome wahrscheinlich ohne Zusammenhang mit der Immuntherapie, da das Kind den Schwindel beim raschen Aufstehen verspürte. Sein Zustand erforderte auch keine Therapie (Kategorie others) und die Desensibilisierung konnte problemlos zu Ende geführt werden.

Am meisten Nebenwirkungen erfolgten nach Verabreichung der letzten Dosis (**50 µg**) bzw. Erreichen der angestrebten Gesamtdosis von 111.1 µg. Neun der kleinen Patienten wiesen Symptome auf: vier Grad I - Reaktionen (eine Reaktion drei Stunden nach letzter Dosis) und je zwei Grad II und zwei Grad III. Das eine Mädchen mit einer Grad III-Reaktion hatte zuvor schon nach 10 µg Insektengift Nebenwirkungen des-

selben Grades entwickelt. Das letzte dieser acht auf **50 µg** reagierenden Kinder empfand neben der üblichen Schwellung an der Einstichstelle ein Kribbeln im Hals. Es wies jedoch weder Kreislauf- noch Atemprobleme auf und nach einer Antihistaminikum-Tablette (Cetirizin, Zyrtec®) ging es ihm rasch besser (Kategorie others). Bezüglich Dosisabhängigkeit stellten wir somit fest, dass eine grössere Zahl an Nebenwirkungen nach Injektionen von **30** und **50 µg** Hymenoptergift aufgetreten war, beziehungsweise nach Erreichen der kumulativen Dosis von 61.1 und 111.1 µg. (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Übersicht Patienten mit Nebenwirkungen in Abhängigkeit der Dosis

G	Alter (J)	Insekt	0.1 µg	1 µg	10 µg	20 µg	30 µg	50 µg
w	8.1	Biene						Grad II
m	9.5	Biene					others	
m	9.5	Biene					Grad I	
m	10.9	Biene					Grad III	
m	14.7	Biene				Grad I		Grad III
w	10.3	Biene						Grad I nach 3 h
w	10.4	Biene		subjektiv Grad III				
m	12.1	Biene					Grad I	
m	10.5	Biene						others
w	8.7	Biene			Grad III			Grad III
w	14.1	Biene		Grad II			Grad II	Grad II
m	15.1	Biene						Grad I
m	10.3	Biene						Grad I
w	15.0	Wespe	Grad III					
w	11.3	Wespe			others			
m	10.7	Wespe						Grad I

G = Geschlecht

Abhängigkeit der Nebenwirkungen vom Insektengift

Wie auch schon durch andere Autoren zuvor beschrieben (16, 21, 25, 26) wurden in unserer Studie ebenfalls deutlich mehr Nebenwirkungen durch gereinigtes Bienengift (13 von 65, 20.0 % aller Bienengift-desensibilisierungen) verursacht als durch Wespengift (3 von 37, 8.1 % aller Wespengift-desensibilisierungen). Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0.0955$). Wie ersichtlich, waren deutlich mehr Desensibilisierungen gegen Bienengift (65 von 102, 63.7 %) und ein kleinerer Anteil gegen Wespengift (37 von 102, 36.3 %) erfolgt.

Abhängigkeit der Nebenwirkungen von demographischen Parametern

Geschlecht

Wie in Diagramm 1 und 2 ersichtlich ist, war die Geschlechterverteilung innerhalb der Gruppe mit Nebenwirkungen ausgeglichen: 7 Mädchen im Vergleich zu 9 Knaben.

Bezogen auf die gesamte Gruppe der untersuchten Kinder erhielten jedoch deutlich mehr Knaben (70 von 94, 74.5 %) als Mädchen (24 von 94, 25.5 %) eine spezifische Immuntherapie. Prozentual zeigten 29.2 % aller Mädchen (7 von 24) eine systemische allergische Reaktion im Gegensatz zu 12.9 % aller Knaben (9 von 70).

Die Mädchen hatten ein statistisch signifikant höheres Risiko für Nebenwirkungen als die Knaben ($p = 0.0378$ in den univariaten Analysen), was sich auch in den multivariaten Analysen bestätigte ($p = 0.034$, siehe später).

Alter

Um eine allfällige Korrelation zwischen Auftreten von systemischen Nebenwirkungen und dem Alter des Kindes besser sichtbar zu machen, teilten wir die 102 Behandlungen in 3 Altersgruppen auf (jeweils 4 Jahre umfassend):

4 - < 8 Jahre (15 Kinder, 4 f, 11 m), 8 - <12 Jahre (60 Kinder, 48 m, 12 f) und 12 - 16 Jahre (27 Kinder, 19 m, 8 f).

Am besten toleriert wurde die Desensibilisierung von unseren kleinsten Patienten.

Kein einziges der 15 Kinder unter 8 Jahren (0 %) zeigte systemische Nebenwirkungen.

Bei den 60 Kindern der mittleren Altersgruppe wurden 11 generalisierte Nebenwirkungen beobachtet, was einem Anteil von 18.3 % (11 von 60) aller 8- bis 12-jährigen Patienten entspricht. Die restlichen 49 (von 60, 81.7 %) dieser Gruppe ertrugen die Injektionen problemlos.

Ein praktisch gleicher Prozentsatz an Nebenwirkungen von 18.5 % (5 von 27) fand sich bei den ältesten Kindern. 22 Kinder (von 27, 81.5 %) entwickelten keine systemischen Nebenwirkungen (siehe Diagramm 3).

Diagramm 1

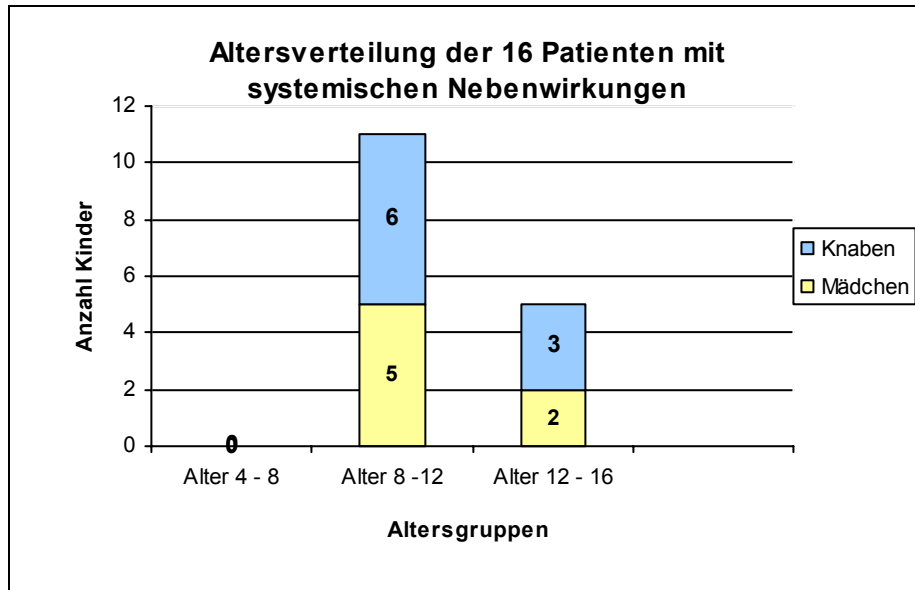


Diagramm 2

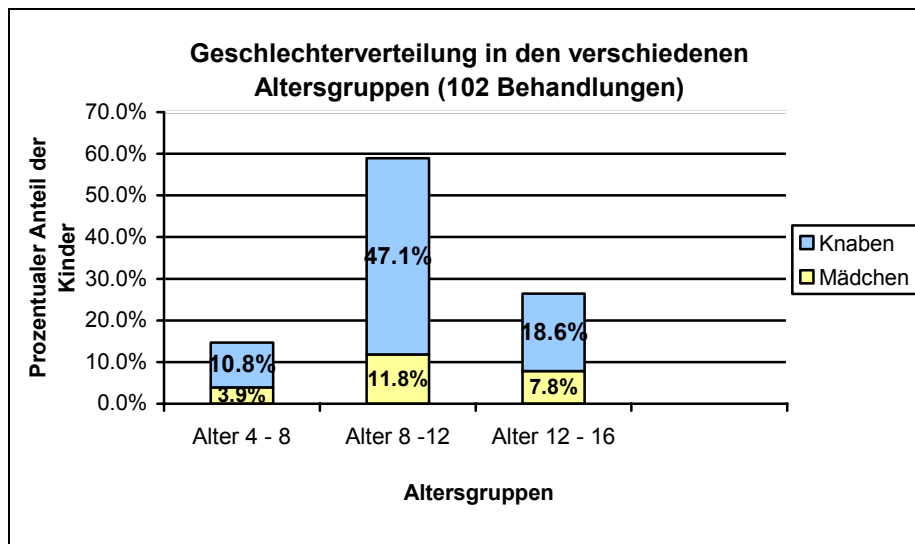
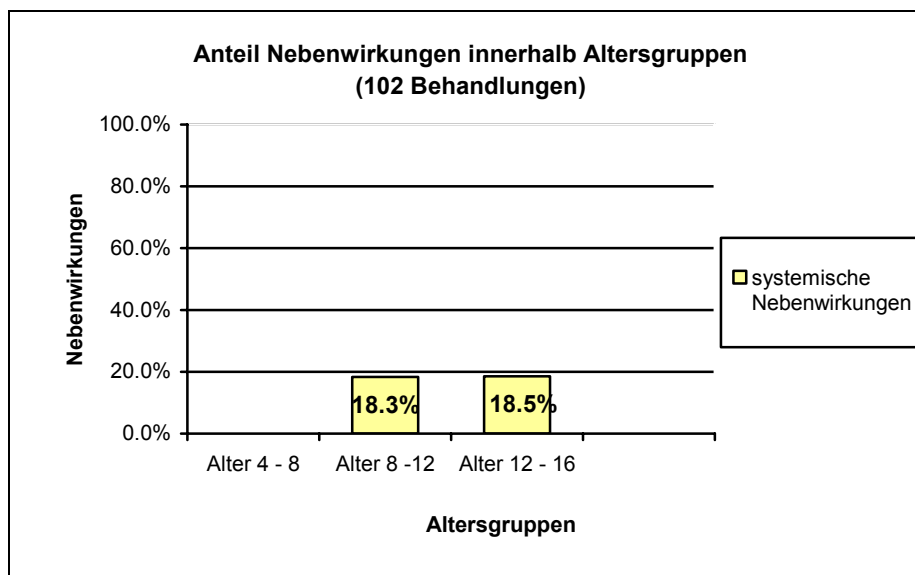


Diagramm 3



Abhängigkeit der Nebenwirkungen von der ursprünglichen allergischen Reaktion

Die zur Desensibilisierung führende systemisch allergische Reaktion auf einen Insektenstich war wie zuvor erwähnt in unterschiedliche Klassen eingeteilt worden, dabei setzte sich unser Patientengut folgendermassen zusammen:

Den Empfehlungen der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie folgend war bei der Mehrheit der Kinder (60 von 102, 58.8 %) eine systemische Reaktion Grad III, bei 15 Patienten eine Grad IV (15 von 102, 14.7 %) die Indikation zur Desensibilisierung. Weitere 20 Kinder (20 von 102, 19.6 %) hatten beim zur Therapie führenden Insektenstich mit einer systemischen Reaktion Grad II reagiert, sie wiesen meist ein erhöhtes Expositionsrisiko auf oder waren sehr verunsichert und besorgt bezüglich eines erneuten allergischen Ereignisses.

Nur ein einziges Kind war mit einer Grad I - Reaktion zur spezifischen Immuntherapie angemeldet worden, da die Situation nicht eindeutig gewesen war. Dieser Patient hatte nach dem Stich über leichten Schwindel geklagt, was durch eine arterielle Hypotonie verursacht gewesen sein könnte, es fehlen jedoch Angaben über eine Blutdruckmessung, ebenfalls wurde nur vage über eine mögliche Tachykardie berichtet. Der damalige Notfallarzt hatte dem Kind neben Antihistaminika auch als Kreislaufstimulans Adrenalin verabreicht, was zur Indikationsstellung beigetragen hat.

Insgesamt waren 8 Kinder jeweils gegen Bienen- und Wespengift desensibilisiert worden. Bei 3 Knaben aus dieser Gruppe blieb unklar, welches Insekt für die systemische Reaktion verantwortlich gewesen war und es wurde eine Allergie sowohl gegen Bienen- als auch Wespengift diagnostiziert. Bei den anderen 5 Kindern mit Doppel-Ultrarush bestand lediglich eine Sensibilisierung auf das zweite Insekt. Diese wurde als nicht-kreuzreaktiv bedingt interpretiert, woraufhin die Indikation zur Desensibilisierung gestellt wurde (Erläuterungen zu den Schweregraden der systemischen Reaktion in Tabelle 9).

Entgegen der intuitiven Annahme, dass Kinder mit schwerster allergischer Reaktion auf den vorausgegangenen Feldstich (Grad IV) ebenso am stärksten prädestiniert seien, gravierendere Komplikationen bei der Ultrarush-Einleitung der Desensibilisierung zu zeigen, entwickelten von unseren 15 Patienten mit ursprünglicher Grad IV - Reaktion nur zwei Kinder systemische Nebenwirkungen (2 von 15, 13.3 %). Wie in

Tabelle 11 ersichtlich ist, sogar eher milde, auf die Haut beschränkte Reaktionen Grad I mit generalisierter Urticaria.

Aus der grössten Gruppe der Kinder mit ursprünglichen Stichreaktionen Grad III zeigten 10 Kinder (10 von 60, 16.7 %) systemische Nebenwirkungen, vier von ihnen exakt den gleichen Grad wie beim ursprünglichen Stichereignis (Grad III), drei reagierten mit milderem Grad I und eines mit Grad II, zwei Kinder klagten über nicht klassifizierbare Beschwerden (others).

Weitere drei Kinder mit einer systemischen Reaktion Grad II vor Therapie (3 von 20, 15.0 %) hatten je eine Nebenwirkung Grad I, II und III.

Beim letzten Patient aus der Gruppe mit Nebenwirkungen hatte man lediglich eine starke Sensibilisierung auf Bienengift festgestellt, bei ihm war zuvor jedoch eine ambulante Langzeitdesensibilisierung gegen Wespengift (nach allergischer Reaktion Grad IV) durchgeführt worden, die nicht den gewünschten Erfolg gebracht hatte.

Wegen weiterhin stark erhöhten IgE-Titern gegen beide Insektengifte entschied man sich auch zur Ultrarush-Desensibilisierung mit Bienengift. Während der Einleitungsphase kam es bei diesem Kind lediglich zu unspezifischen Symptomen (Kategorie others).

Tabelle 9 : Schweregrade SR vor Ultrarush

Schweregrade systemisch allergische Reaktion vor Ultrarush: 102 Behandlungen						
SR vor Ultrarush	total	% von 102 Behandlungen	Biene	Wespe	Mädchen (n = 24)	Knaben (n = 78)
I	1	1.0 %	1	0	0	1
II	20	19.6 %	13	7	4	16
III	60	58.8 %	37	23	19	41
IV	15	14.7 %	9	6	1	14
Sensibilisierung	6	5.9 %	5	1	0	6

SR = systemische allergische Reaktion auf Insektenstich vor Therapie, Einteilung nach H. L. Müller

Tabelle 10 : Schweregrade SR der 16 Patienten mit systemischen NW

Schweregrad SR vor Ultrarush	total	Biene	Wespe
I	0	0	0
II	3	3	0
III	10	7	3
IV	2	2	0
Sensibilisierung	1	1	0

SR = systemische allergische Reaktion auf Insektenstich vor Therapie, Einteilung nach H. L. Müller

Tabelle 11 : Vergleich SR vor Ultrarush mit stärkster Nebenwirkung während Ultrarush

		Nebenwirkungen				
SR vor Ultrarush	total	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV	others
I	0					
II	3	1	1	1		
III	10	3	1	4		2
IV	2	2				
Sensibilisierung	1					1

Tabelle 12 : Vergleich Schweregrade SR bei 16 Behandlungen mit NW versus alle 102 Behandlungen

Schweregrad SR vor Ultrarush	total	Behandlungen mit NW	% dieser Schweregrade vor Ultrarush
I	1	0	0.0 %
II	20	3	15.0 %
III	60	10	16.7 %
IV	15	2	13.3 %
Sensibilisierung	6	1	16.7 %

SR = systemische allergische Reaktion auf Insektenstich vor Therapie, Einteilung nach H. L. Müller

Schweregrad allergischer Reaktion vor Ultrarush innerhalb der Altersgruppen

Wie bereits erläutert, wurden die 102 Behandlungen in drei Alterskategorien aufgeteilt, die jeweils vier Jahre umfassten. Bei separater Betrachtung der drei Altersgruppen fanden wir in der Gruppe der jüngsten behandelten Patienten (4 -< 8 Jahre, n = 15) am häufigsten systemische allergische Reaktionen Grad III (8 von 15), gefolgt von 5 Grad II - und 2 Grad IV - Reaktionen. Demnach hatte es auch unter unseren jüngsten Patienten Kinder mit Stichereignissen gegeben, die einen anaphylaktischen Schock nach sich zogen, der ohne Notfalltherapie lebensbedrohlich gewesen sein hätte können.

Bei den 8 -< 12-jährigen Desensibilisierungskandidaten (n = 60) wurden 36 systemische allergische Reaktionen Grad III, 11 Grad II - , 8 Grad IV - und die einzige Grad I - Reaktion gezählt. Ebenfalls in dieser Gruppe enthalten waren 4 Fälle ohne eine allergische Reaktion, aber mit erhöhten spezifischen IgE (Sensibilisierung).

Auch im Kollektiv der ältesten behandelten Kinder (12 - 16 Jahre, n = 28) dominierten die systemischen allergischen Reaktionen Grad III (17 von 28), an 2. Stelle kamen jedoch hier 5 Grad IV - Reaktionen, neben 4 Grad II - Reaktionen und 2 Sensibilisierungen. Weitere Informationen finden sich in Tabelle 13 und 14.

Tabelle 13 : Schweregrade allergischer Reaktion vor Therapie innerhalb Altersgruppen

Anzahl Schweregrade SR in Altersgruppe (102 Behandlungen)					
Alter in Jahren	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV	Sensibilisierung
4 - < 8	0	5	8	2	0
8 - < 12	1	11	36	8	4
12 - 16	0	4	17	5	2

SR = systemische allergische Reaktion auf Insektenstich vor Therapie, Einteilung nach H. L. Müller

Geschlechterverteilung der Schweregrade der systemisch allergischen Reaktion auf den Insektenstich vor Therapie

Wie bereits beschrieben, erfolgten ein grösserer Anteil der 102 Behandlungen an männlichen Patienten (78 von 102 Behandlungen, darin eingeschlossen : 2. Ultra-rush von 8 Knaben). Dies zeigte sich ebenfalls in der Verteilung der Häufigkeit der Schweregrade der systemischen allergischen Reaktionen, wie in Tabelle 14 ersichtlich wird. Dennoch fällt auf, dass von den Kindern mit einer Grad IV-Reaktion vor Therapie 93 % (14 von 15) Knaben sind und es nur ein Mädchen in dieser Gruppe hat.

Tabelle 14 : Geschlechterverteilung der Schweregrade SR der 102 Behandlungen

Anzahl Schweregrade SR der 102 Behandlungen					
	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV	Sensibilisierung
total:	1	20	60	15	6
Mädchen	0	4	19	1	0
Knaben	1	16	41	14	6

SR = systemische allergische Reaktion auf Insektenstich vor Therapie, Einteilung nach H. L. Müller

Korrelation Nebenwirkungen – allergische Zusatzdiagnosen

Insgesamt wiesen 26 der 94 Kinder (27.7 %) eine oder beide der folgenden Zusatz-erkrankungen auf: bei 17 (von 94, 18.1 %) wurde eine Rhinoconjunctivitis allergica diagnostiziert, 16 (von 94, 17.0 %) litten in unterschiedlichem Ausmass an allergischem Asthma bronchiale bei Sensibilisierung auf Hausstaubmilben, Gräser u.a. (gut eingestellt vor Therapiebeginn). Beide Krankheiten waren bei 7 Kindern (von 94, 7.4 %) bekannt.

Die restlichen 68 Patienten (von 94, 72.3 %) waren ohne allergische Zusatzdiagnose zur Desensibilisierung angetreten.

Aus dem Kollektiv der Kinder mit allergischen Zusatzdiagnosen reagierten jedoch nur 4 (von 26, 15.4 %) mit systemischen Nebenwirkungen, was praktisch dem gleichen Prozentsatz entsprach wie bei den Patienten ohne allergische Zusatzdiagnose (12 von 68, 17.6 %).

Von den 4 Kindern mit Zusatzdiagnosen, die Nebenwirkungen gezeigt hatten, litten ein Junge und ein Mädchen zusätzlich zur Insektengiftallergie je an Rhinoconjunctivitis allergica, zwei Mädchen an Rhinoconjunctivitis allergica und Asthma bronchiale. Bei der Hälfte dieser Kinder waren die bei Ultrarush aufgetretenen systemischen Nebenwirkungen milder als die ursprüngliche Stichreaktion (Grad I - Nebenwirkung vs. Stichreaktion Grad II - III und Grad II - Nebenwirkung vs. Stichreaktion Grad III). Dementsprechend entwickelte das eine Kind also trotz vorbestehendem Asthma keine Dyspnoe.

Das andere an Asthma erkrankte Mädchen zeigte aber keine Verstärkung der Symptomatik, es reagierte zweimal mit Grad III - Nebenwirkungen bei ursprünglicher Stichreaktion Grad III. Das vierte Mädchen (nur Rhinoconjunctivitis allergica) klagte über Atemnot, die aber nicht objektivierbar war und keine Therapie erforderte (Grad III - Nebenwirkung vs. Stichreaktion Grad II).

Insgesamt gab es 22 Mädchen und Jungen, die trotz vorbestehenden allergischen Leiden die Einleitungsphase der Immuntherapie problemlos toleriert hatten und lediglich eine Rötung und Schwellung im Bereich der Injektionsstellen aufwiesen (22 von 26, 84.6 % der Kinder mit allergischen Zusatzdiagnosen).

Es liess sich also kein Zusammenhang zwischen grösserem Risiko für systemische Nebenwirkungen und anderen vorbestehenden allergischen Krankheiten feststellen (weitere Angaben dazu in Tabelle 16).

Für die multivariaten Analysen wurden alle 102 Behandlungen eingeschlossen, da sich im Vergleich mit den beiden korrigierten Datensätzen kein Unterschied gezeigt hatte.

Tabelle 15 : Analyse Zusatzdiagnosen aller Kinder (n = 94)

Zusatzdiagnose	Anzahl (% aller 94 Kinder)	systemische Nebenwirkun- gen	keine systemischen Nebenwirkun- gen
mit allergischer Zusatzdiagnose	26 (27.7 %)	4 / 26 (15.4 %)	22 / 26 (84.6 %)
ohne allergische Zusatzdiagnose	68 (72.3 %)	12 / 68 (17.6 %)	56 / 68 (82.4 %)
mit Rhinoconjunctivitis allergica	17 (18.1 %)	4 / 17 (23.5 %)	13 / 17 (76.5 %)
ohne Rhinoconjunctivitis allergica	77 (81.9 %)	12 / 77 (15.6 %)	65 / 77 (84.4 %)
mit Asthma bronchiale	16 (17.0 %)	2 / 16 (12.5 %)	14 / 16 (87.5 %)
ohne Asthma bronchiale	78 (83.0 %)	14 / 78 (17.9 %)	64 / 78 (82.1 %)
mit Rhinoconjunctivitis allergica und Asthma bronchiale	7 (7.4 %)	2 / 7 (28.6 %)	5 / 7 (71.4 %)

Tabelle 16 : Zusatzdiagnosen der Kinder mit Nebenwirkungen (n = 16)

G	Alter (y)	Insekt	Schweregrad SR vor Therapie	Nebenwirkungen bei Ultra- rush (Grad nach Müller)	Rhinoconjunctivitis allergica	Asthma bronchia- le
w	8.1	Biene	II	II	-	-
m	9.5	Biene	Sensibilisierung	others	-	-
m	9.5	Biene	II - III	I	ja	-
m	10.9	Biene	III	III	-	-
m	14.7	Biene	III	I, III	-	-
w	10.3	Biene	II - III	I	-	-
w	10.4	Biene	II	III (subjektiv)	ja	-
m	12.1	Biene	III - IV	I	-	-
m	10.5	Biene	II - III	others	-	-
w	8.7	Biene	III	III (2x)	ja	ja
w	14.1	Biene	III	II	ja	ja
m	15.1	Biene	II	I	-	-
m	10.3	Biene	IV	I	-	-
w	15.0	Wespe	III	III	-	-
w	11.3	Wespe	III	others	-	-
m	10.7	Wespe	III	I	-	-

SR = systemische allergische Reaktion auf Insektenstich vor Therapie, Einteilung nach H. L. Müller

G = Geschlecht

Therapie

Wie schon zuvor erwähnt, wurden während der Ultrarush-Behandlung bei praktisch allen Kindern leichte lokale Rötungen und Schwellungen (< 10 cm Durchmesser) beobachtet, die lediglich mit einem Eisbeutel oder durch Auftragen von Antihistamin-gel behandelt wurden.

Die Therapiemaßnahmen der 16 Kinder, die systemische Nebenwirkungen entwickelten, sind in Tabelle 17 speziell aufgeführt. Innerhalb dieser Gruppe benötigten vier

Kinder keine therapeutische Medikation, wobei eines von diesen prophylaktisch vor Austritt eine Tablette Levocetirizin (Xyzal[®]) erhielt. Einem Jungen mit einer nicht klassifizierbaren Nebenwirkung (Kategorie others) wurde auf sein Klagen über ein Kribbeln im Hals eine Tablette Cetirizin (Zyrtec[®]) per os gegeben, weitere Massnahmen waren nicht nötig.

Der Mehrheit der Patienten mit generalisierten Nebenwirkungen (9 von 16, 56.3 %) verabreichte man als Therapie Clemastin (Tavegy[®]) und Prednisolon intravenös, 0.05 mg/kg respektive 2 mg/kg Körpergewicht. In keinem der Fälle war Adrenalin i.v. oder i.m. als Herzkreislaufstimulans erforderlich.

Wegen Entwicklung eines Engegefühls / Kribbelns im Hals (Verdacht auf Larynxödem), Dyspnoe und Thoraxschmerzen liess man drei Kinder mit Adrenalin (5 Ampullen per Vernebler) und / oder Salbutamol (Ventolin[®], 10 Tropfen in 2 ml NaCl 0.9 % per Vernebler) inhalieren, worauf sich ihre Symptomatik rasch besserte. Genauere Erläuterungen zu den Patienten mit Grad III - Nebenwirkungen sind in Tabelle 17 aufgeführt.

Bei drei Patienten kam es während der Einleitung der Desensibilisierung trotz Behandlung ihrer ersten Nebenwirkung erneut zu einer Reaktion, in zwei dieser Fälle wurde auch erneut therapiert. Der eine betroffene Knabe erhielt nach einer Grad I - Reaktion Clemastin und Prednisolon i.v., bei seiner zweiten Nebenwirkung mit deutlicher Atemnot (Grad III) liess man ihn mit Adrenalin und Salbutamol inhalieren. Im zweiten Fall behandelte man ein Mädchen mit Larynxödem, Thoraxschmerzen und inspiratorischem Stridor (Grad III - Reaktion) mit Clemastin, Prednisolon i.v. und Adrenalin per Vernebler, bei ihrer zweiten Nebenwirkung (ebenfalls Grad III) spritzte man ihr erneut Clemastin und Prednisolon i.v. und liess sie mit Adrenalin und Salbutamol inhalieren. Das dritte Mädchen mit mehrmaliger Nebenwirkung (3x Grad II) erhielt nur beim ersten Auftreten des periorbitalen Ödems Clemastin i.v., danach nicht mehr.

Tabelle 17 : Behandlung der systemischen allergischen Nebenwirkungen

Therapiemassnahmen	Anzahl	% der Patienten mit systemischen Nebenwirkungen n = 16	% aller Behandlungen n = 102
keine system. Therapie (nur kühlen, Antihistamingel)	4	25.0 %	3.9 %
perorale Medikation (total)	2	12.5 %	2.0 %
Antihistaminika wie Cetirizin, Levocetirizin	2	12.5 %	2.0 %
Corticosteroide	0	0.0 %	0.0 %
intravenöse Therapie (total)	9	56.3 %	8.8 %
Antihistaminika: Clemastin i.v.	9	56.3 %	8.8 %
Corticosteroide: Prednisolon i.v.	7	43.8 %	6.9 %
Adrenalin i.v. / i.m.	0	0.0 %	0.0 %
Inhalation (total)	3	18.8 %	2.9 %
Adrenalin	2	12.5 %	2.0 %
Salbutamol	3	18.8 %	2.9 %

Tabelle 18 : Patienten mit Dyspnoe (Grad III gemäss H. L. Müller) als Nebenwirkung

G	Alter (J)	Insekt	Nebenwirkungen bei Ultrarush	Grad NW	bei Dosis in µg	systemische Therapie
m	10.9	Biene	Urticaria an Brust, Rücken (ohne Extremitäten/Gesicht), Dyspnoe , Kribbeln im Hals: Larynxödem, Bronchokonstriktion (Giemen, Brummen), rasch regredient auf Therapie, Kreislauf, Blutdruck u. O ₂ -Sättigung jederzeit stabil und adäquat	III	30	Clemastin, Prednisolon i.v., Salbutamol
m	14.7	Biene	Pruritus, generalis. Urticaria , Gänsehaut deutliche Atemnot, Engegefühl in Brust u. Dyspnoe	I III	20 50	Clemastin, Prednisolon i.v. Adrenalin-Inhalation (wenig Besserung), Salbutamol-Inhalation (Besserung)
w	10.4	Biene	subjektiv leichte Atemnot , nicht objektivierbar (unauffällige Auskultation, fehlende Dyspnoezeichen, normale O ₂ -Sättigung), rasche Besserung	III	1	keine
w	8.7	Biene	Thoraxschmerz, inspirator.Stridor bei normaler O ₂ -Sättigung, Blutdruck/Puls normal, Besserung nach Therapie 1) Thoraxschmerz, in- u. expirator. Stridor bei normaler O ₂ -Sättigung, Blutdruck/Puls normal, Therapie 2)	III III	10 50	1) Clemastin, Prednisolon i.v., Inhalation von Adrenalin 2) Clemastin i.v., Inhalation von Adrenalin u. Salbutamol, Prednisolon i.v.; vor Entlassung 50 mg Prednisolon i.v.
w	15.0	Wespe	Schwellung des linken Oberarms, Schluckbeschwerden, passagere Atemnot , O ₂ -Sättigung und Kreislauf normal	III	0.1	Clemastin, Prednisolon i.v., Kopftiefklammerung; vor Austritt Clemastin u. Prednisolon i.v.
alle Kinder			lokale Rötung und Schwellung, teilweise Überwärmung und Juckreiz an der Einstichstelle, Symptomlinderung falls nötig mit Coldpack u./o. Antihistamingel			

G = Geschlecht

Diagnostik

Hautteste

Bei der Mehrheit der behandelten Patienten (85 von 102, 83 %) wurden vor Indikationsstellung einer Desensibilisierung Hautteste durchgeführt. Je nach Ort der primären Abklärung des Kindes, wurden Prickteste (am Kinderspital Zürich oder auf der Allergiestation der Dermatologischen Klinik des Universitätsspitals Zürich) oder Intracutan-Teste bestimmt (auf der Allergiestation der Dermatologischen Klinik des Universitätsspitals Zürich).

Wie aus Tabelle 19 ersichtlich ist, fanden wir innerhalb der insgesamt 102 Behandlungen Ergebnisse von 67 Pricktestungen am Kinderspital, 34 gegen Bienen- und 33 gegen Wespengift. Bei der geringsten Konzentration von 10 µg/ml reagierte kein Kind, bei 100 µg/ml waren 10, bei 300 µg/ml 15 der Prickteste positiv.

Die weiteren 21 Pricktest-Ergebnisse aus der Allergiestation des Universitätsspitals Zürich waren in 17 Fällen negativ und lediglich in 4 Fällen bei 100 µg/ml positiv.

62 der insgesamt 86 durchgeführten Intracutan-Teste zeigten eine erniedrigte Hautschwelle (positiv bei einer Konzentration < 1.0 µg/ml), während die restlichen 24 als normal beurteilt worden waren.

Laborresultate

Serumtryptase:

Da sich diese Messung erst mit den Jahren etabliert hat, war nur bei etwas weniger als der Hälfte der Kinder (46 von 102, 45 %) die Konzentration der Serumtryptase bestimmt worden. Alle Werte lagen unterhalb der 90. Perzentile (9.8 µg/l), weshalb sie als normal interpretiert werden können.

Gesamt-IgE:

Ebenfalls unvollständig gemessen worden waren Gesamt-IgE-Titer, lediglich bei 45 Patienten (45 von 102, 44 %).

Spezifische IgE:

Ein wesentlicher Bestandteil der Diagnostik waren hingegen die spezifischen IgE-Antikörper gegen Bienen- und Wespengift, von denen uns mit 2 Ausnahmen alle Resultate vorliegen. Aufgrund von sich unterscheidenden Darstellungen der Werte der CAP-Klasse 6, konnten wir keine Mittelwerte und Standardabweichungen bestim-

men. Im Bereich der CAP-Klasse 6 liegende spezifische IgE-Werte wurden nämlich am Universitätskinderspital Zürich jeweils vereinfacht als > 100 kU/l dargestellt, im Gegensatz dazu waren am Universitätsspital Zürich jeweils Absolutwerte angegeben worden (z.B. 239 kU/l).

Rein deskriptiv lässt sich sagen, dass gegen Bienengift am häufigsten Titer von 3.51 - 17.50 kU/l und 17.51 - 50.00 kU/l gemessen wurden entsprechend den CAP-Klassen 3 und 4. Gegen Wespengift am häufigsten IgE-Werte von 0.71 - 3.50 kU/l und 3.51 - 17.50 kU/l entsprechend den CAP-Klassen 2 und 3.

Die höchsten Werte an spezifischen IgE-Antikörpern gegen Bienengift = CAP-Klasse 6 wurden bei 17 Kindern gemessen, bei 8 Kindern Werte der CAP-Klasse 5.

Gegen Wespengift fanden sich bei 2 Kindern spezifische IgE-Antikörper der CAP-Klasse 6 und bei 6 Kindern Werte der CAP-Klasse 5.

Tabelle 19 : Laborresultate

Anzahl Behandlungen	Total n = 102	Bienengift- Ultrarush	Wespengift- Ultrarush
Diagnostik: Hautteste:			
vorhandene Hauttestresultate	85 (83 %)		
fehlende Hauttestresultate	17 (17 %)		
Prick	88 Einzelresultate	45	43
<i>Kinderspital:</i>	67	34	33
10 µg/ml	negativ	negativ	negativ
100 µg/ml	10	8	2
300 µg/ml	15	4	11
normal (negativ bei 10,100,300 µg/ml)	42	22	20
<i>Allergiestation Dermatologische Klinik USZ:</i>	21	11	10
1 µg/ml	negativ	negativ	negativ
100 µg/ml	4	3	1
normal (negativ bei 1,100 µg/ml)	17	8	9
fehlende Prickteste		57	59
Intracutan (USZ):	86 Einzelresultate	45	41
0.00001 µg/ml	9	6	3
0.0001µg/ml	2	1	1
0.001 µg/ml	4	4	0
0.01 µg/ml	30	11	19
0.1 µg/ml	17	8	9
normal (positiv bei 1.0 µg/ml)	10	6	4
normal (negativ bei 0.0001 bis 1.0 µg/ml)	14	9	5
fehlend		57	61

4.2 Multivariate Analysen

Wie am Ende des Kapitels Patienten und Methodik beschrieben, wurden die statistischen Analysen einerseits mit dem kompletten Datensatz (102 Behandlungen bei 94 Kindern) durchgeführt, andererseits aber auch mit zwei reduzierten, bereinigten Datensätzen (92 Behandlungen bei 92 Kindern, Doppel-Ultrarush und Geschwister ausgenommen). Im Folgenden wurden sämtliche Analysen miteinander verglichen und es zeigte sich, dass sich die Resultate des kompletten Datensatzes nicht merklich von den Resultaten der reduzierten Datensätze unterscheiden. Mittels diesem als Sensitivitätsanalyse bekannten Vorgehen können wir den kompletten Datensatz als valide betrachten und führen deshalb nur dessen Tabellen und Resultate auf.

Wie in Tabelle 20 ersichtlich ist, gab es zwei Kategorien ohne Kinder mit Nebenwirkungen: „Alter [4.0, 8.0] und systemische Reaktion vor Ultrarush Grad I“. Variablen, die nicht in allen Gruppen Fälle enthalten, sind bei Multivariaten Analysen problematisch. Deshalb mussten die beschriebenen Variablen umkodiert werden, wie in Tabelle 22 dargestellt ist.

1. Kompletter Datensatz (n = 102)

1.1 Univariate Analysen

Tabelle 20: Beschreibende Statistik getrennt nach systemischen Nebenwirkungen

		nein N=86	ja N=16	kombiniert N=102	P-Wert
Geschlecht:	männlich	80% (69)	56% (9)	76% (78)	0.0378
Alter :	[12.0,15.1]	26% (22)	31% (5)	26% (27)	0.195
	[8.0,12.0]	57% (49)	69% (11)	59% (60)	
	[4.0, 8.0]	17% (15)	0% (0)	15% (15)	
Insekt :	Wespe	41% (35)	19% (3)	37% (38)	0.0955
Rhinoconjunctivitis allergica:	ja	15% (13)	25% (4)	17% (17)	0.33
Asthma :	ja	16% (14)	12% (2)	16% (16)	0.703
Systemische Reaktion vor Ultrarush :					
	Grad I	1% (1)	0% (0)	1% (1)	0.99
	Grad II	20% (17)	19% (3)	20% (20)	
	Grad III	58% (50)	62% (10)	59% (60)	
	Grad IV	15% (13)	12% (2)	15% (15)	
	Sensibilisierung	6% (5)	6% (1)	6% (6)	

Die Zahlen nach den Prozentzahlen entsprechen Häufigkeiten.

Verwendeter Test : Pearson Test

Tabelle 21: Beschreibende Statistik getrennt nach systemischen Nebenwirkungen

		nein N=86	ja N=16	kombiniert N=102	P-Wert
Alter :	[12.0,15.1]	26% (22)	31% (5)	26% (27)	0.344
	[9.0,12.0]	44% (38)	56% (9)	46% (47)	
	[4.0, 9.0]	30% (26)	12% (2)	27% (28)	
Systemische Reaktion vor Ultra- rush : Sensibilisierung / I / II		27% (23)	25% (4)	26% (27)	0.885

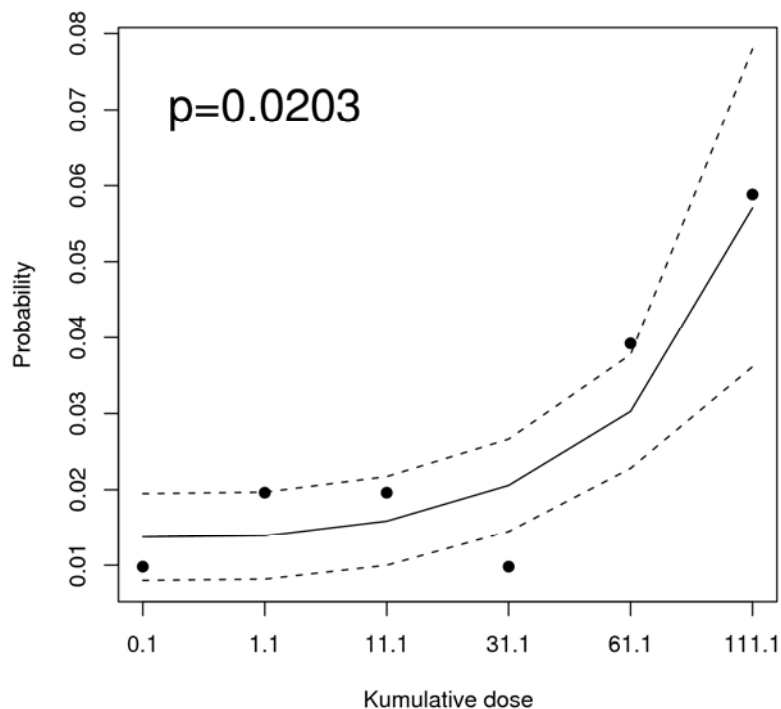
1.2 Multivariate Analysen (Tabelle 23)

Tabelle 22: Assoziation potentielle Risikofaktoren - Wahrscheinlichkeit systemischer Nebenwirkungen während Ultrarush

Variable	Level	OR (95%CI)	P - Wert
Geschlecht	weiblich	1	
	männlich	0.25 (0.07-0.9)	0.034
Alter	[12.0,15.1]	1	
	[9.0,12.0]	1.44 (0.4-5.83)	0.591
	[4.0, 9.0]	0.27 (0.03-1.57)	0.169
Insekt	Biene	1	
	Wespe	0.33 (0.07-1.25)	0.126
Rhinoconjunctivitis allergica	nein	1	
	ja	1.12 (0.22-4.92)	0.883
Asthma	nein	1	
	ja	0.65 (0.09-3.09)	0.617
Systemische Reaktion vor Ultrarush-Einleitung	III / IV	1	
	Sensibilisierung / I / II	1.2 (0.28-4.63)	0.797

Alle odds ratio sind gegenseitig adjustiert für alle Variablen in der Tabelle.

1.3 Dosisabhängigkeit der systemischen Nebenwirkungen (Fig. 1)



Figur 1:

Wahrscheinlichkeit mit steigender kumulativer Dosis systemische Nebenwirkungen zu entwickeln. Punkte: beobachtete Wahrscheinlichkeit, Linien: angepasste Werte (durchgezogene Linie) \pm 1 Standardabweichung (gestrichelte Linien).

Erläuterungen

Abhängigkeit der Nebenwirkungen vom Insektengift

Aufgrund der kleinen Population (102) und Fallzahl (16) konnte auch in der multivariaten Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Wespen- und Bienengiftdesensibilisierung festgestellt werden ($p = 0.126$). Bei einer grösseren Studienpopulation würden solche Effekte aber vermutlich signifikant werden. Die odds ratio von 0.33 zeigt trotz Streuung (95% CI 0.07 -1.25) den Trend, dass Wespengift-Desensibilisierungen weniger Nebenwirkungen verursachten als Bienengift-Desensibilisierungen (Referenzgruppe).

Abhängigkeit der Nebenwirkungen von demographischen Parametern

Geschlecht

Auch in der multivariaten Analyse nach Korrektur der Variablen fanden wir, dass die Mädchen ein signifikant höheres Risiko für Nebenwirkungen hatten als die Knaben ($p = 0.034$). Gemäss der berechneten odds ratio von 0.25 (95% CI 0.07 - 0.9) der Knaben gegenüber der Referenzgruppe (Mädchen, OR = 1), hatten die Knaben bei der Einleitung der Desensibilisierung mehrfach weniger Nebenwirkungen als die Mädchen gezeigt.

Alter

Wie bereits erwähnt mussten die Altersgruppen für die multivariate Analyse umkodiert werden, da mit der in der univariaten Analyse verwendeten Einteilung (4.0 - 8.0, 8.1 - 12.0, 12.1 - 15.1) keine Beurteilung möglich gewesen wäre.

In der multivariaten Analyse wurden die Kinder der jüngsten und mittleren Altersgruppe (4.0 - 9.0 und 9.0 - 12.0) mit den ältesten Kindern (Referenzgruppe, 12.0 - 15.1) verglichen. Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant ($p = 0.169$ und 0.591), die Effekte aber sichtbar (OR 0.27, 95% CI 0.03 - 1.57 bzw. 1.44, 0.4 - 5.83). Die jüngsten Kinder (4 - 9 Jahre) zeigten einen Trend zu weniger Nebenwirkungen, die mittlere Altersgruppe zu etwas mehr Nebenwirkungen als die ältesten Kinder.

Dosisabhängigkeit

Es zeigte sich eine signifikante Zunahme der Wahrscheinlichkeit, Nebenwirkungen zu entwickeln mit grösser werdender kumulativer Dosis des injizierten Insektengifts ($p = 0.0203$, vergleiche Figur 1).

Abhängigkeit der Nebenwirkungen von der ursprünglichen allergischen Reaktion

Für die Berechnungen wurden die von H.L. Müller definierten Schweregrade der allergischen Reaktion vor Therapie in 2 Gruppen eingeteilt: einerseits die milden Grade I, II und reine Sensibilisierungen (spezifische IgE ohne bisher manifeste Klinik), andererseits die gravierenderen Grade III und IV.

Die statistischen Analysen unterstützen unsere Beobachtung, dass eine schwerere ursprüngliche allergische Reaktion (Grad III/IV) kein grösseres Risiko für eine Nebenwirkung bei der Einleitung der Desensibilisierung darstellt. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war jedoch nicht signifikant ($p = 0.797$).

Korrelation Nebenwirkungen – allergische Zusatzdiagnosen

Für die multivariaten Analysen wurden die Zusatzdiagnosen von allen 102 Behandlungen eingeschlossen. Wir fanden kaum unterschiedliche Risiken für ein Auftreten von Nebenwirkungen abhängig von allergischen Zusatzerkrankungen.

Für die Patienten mit Rhinoconjunctivitis allergica zeigte sich eine odds ratio von 1.12 (95% CI 0.22 - 4.92) gegenüber der Referenzgruppe der Patienten ohne Rhinoconjunctivitis allergica.

Die odds ratio für Kinder mit Asthma bronchiale war 0.65 (95% CI 0.09 - 3.09) gegenüber der Referenzgruppe ohne Asthma. Die Unterschiede waren bei beiden Zusatzdiagnosen jeweils nicht signifikant ($p = 0.883$ für Rhinoconjunctivitis allergica und $p = 0.617$ für Asthma bronchiale). Bei unseren kleinen Patientenzahlen ist diesbezüglich jedoch keine klare Aussage möglich.

5 Diskussion

Überblick

Das Ultrarush-Verfahren wurde in den achtziger Jahren erstmals von van der Zwan et al. bei Erwachsenen mit Insektengiftallergien beschrieben und stellt die kürzeste Variante der Einleitung einer spezifischen Immuntherapie gegen Hymenopterengift dar (27).

Seither kommt sie als ein rasches und sicheres Einleitungsverfahren zunehmend zur Anwendung, wenn auch ihre Sicherheit und Wirksamkeit in vielen Publikationen zum Teil kontrovers diskutiert wird.

Aus der Überlegung heraus, dass das Ultrarush-Verfahren für Kind und Eltern viele Vorteile bietet einerseits bezüglich Zeitaufwand, andererseits bezüglich des Erreichens eines schnelleren Schutzes vor erneuten Stichreaktionen, wurden ab 1997 am Universitätskinderspital Zürich konsequent alle Kinder mittels einer durchschnittlich 3.5 Stunden dauernden Einleitung im Ultrarush-Verfahren gegen Insektengift desensibilisiert.

Mit Abschluss des Jahres 2005 liegen uns nun Resultate von 102 Behandlungen (94 Kinder, 8 Doppel-Ultrarush) vor, die unsere Annahme bestätigen, dass die Ultrarush-Therapie auch bei den jüngsten Patienten eine sichere und für Kind und Eltern komfortable Therapiemöglichkeit darstellt. Indem wir die Patienten, die eine systemische Nebenwirkung während der Einleitung der Immuntherapie gezeigt hatten, mit den Kindern ohne Reaktionen auf die Ultrarush-Behandlung verglichen, versuchten wir weiter, mögliche Risikofaktoren für Komplikationen zu identifizieren, um unseren zukünftigen Patienten eine individuell bestmöglich verträgliche Therapie anbieten zu können.

Bis zum jetzigen Zeitpunkt ist keine andere Studie, die nur Kinder untersucht hat, mit einer Patientenzahl von unserer Grösse veröffentlicht worden, in der Literatur findet man jedoch Resultate von Kindern, die in Erwachsenenkohorten einbezogen worden waren (21, 28). Birnbaum et al. verglichen in ihrer Arbeit 2003 die Rate von systemischen Komplikationen bei 51 Kindern und 207 Erwachsenen. Letztere reagierten mit 11.2 % etwas häufiger als die jüngeren Patienten (10.8 %). 1999 wurde in Frankreich von Rancé et al. eine retrospektive Studie publiziert, die speziell auf Kinder ausgerichtet war. Drei verschiedene Einleitungsverfahren waren angewandt worden, in 23 der total 91 Fälle ein dreieinhalbstündiges Ultrarush-Verfahren, ähnlich dem Protokoll

des Kinderspitals Zürich. Unsere französischen Kollegen berichteten von grossen Lokalreaktionen bei 30.4 % und systemischen Nebenwirkungen bei lediglich 13 % ihrer Patienten (19). Unsere Beobachtungen sind mit diesen Resultaten somit durchaus vergleichbar.

Ergebnisse des Universitätskinderspitals Zürich

Bei allen 94 Kindern und insgesamt 102 Behandlungen unserer aktuellen Studie konnte die Einleitungsphase der Immuntherapie erfolgreich durchgeführt und mit der letzten Injektion von 50 µg Insektengift die angestrebte kumulative Dosis von mindestens 111.1 µg erreicht werden. In keinem einzigen Fall musste frühzeitig abgebrochen werden.

Unser Ultrarush-Verfahren wurde sehr gut toleriert, 84.3 % der behandelten Patienten ertrugen die Injektionen problemlos und zeigten lediglich eine leichte lokale Schwellung und Rötung (< 10 cm Durchmesser). Nur 16 Kinder (15.7 %) entwickelten systemische Nebenwirkungen, wobei es in keinem einzigen Fall zu Grad IV – Reaktionen im Sinne von einem beginnenden anaphylaktischen Schock mit Hypotension oder Bewusstseinsverlust gekommen ist.

Die deutlichsten systemischen Nebenwirkungen mit Dyspnoe und Bronchokonstriktion (Grad III nach H. L. Müller) traten bei fünf Kindern auf. Jedoch war im Falle eines Mädchens die subjektiv empfundene Atemnot nicht objektivierbar (unauffällige Auskultation) und auch die Sauerstoffsättigung normal. Ihr Befinden besserte sich spontan ohne Therapiemassnahmen. Bei den vier weiteren Patienten konnten die Grad III - Symptome rasch und problemlos mit Antihistaminika und Corticosteroiden i.v., in drei Fällen mit zusätzlich Adrenalin und Salbutamol per Inhalation behandelt werden. Ihr Zustand war durch die rasch eingeleitete Therapie zu keinem Zeitpunkt lebensbedrohlich.

Die übrigen Nebenwirkungen waren alle milderer Art, zwei Patientinnen zeigten Grad II - Reaktionen mit Angioödem im einen und Urticaria und beginnendem Larynxödem im anderen Fall. Bei sechs Kindern beobachtete man generalisierte Urticaria entsprechend Grad I, zwei von ihnen benötigten keine Therapie. Die verbliebenen drei Kinder klagten über nicht klassifizierbare Symptome (Kategorie others) und es war keine Behandlung nötig ausser in einem Fall eine Tablette eines Antihistaminikums. Bei den meisten Patienten wurde die rasche Einleitung der spezifischen Immuntherapie in Zürich somit sehr gut ertragen, dies zeigte sich vor allem auch bei den jüngsten unserer Patienten. Gerade die Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren wirft Fra-

gen auf bezüglich Nebenwirkungsrisiko und Zumutbarkeit des Therapievorgehens bei jüngeren Kindern. Unsere Resultate sprechen jedoch für die Anwendung des Ultrarush-Verfahrens auch bei dieser Altersgruppe, von den vier- bis achtjährigen Kindern hatte kein einziges systemische Nebenwirkungen gezeigt, unsere kleinste Patientin war 4 Jahre alt und hat die Therapie bestens toleriert.

Rancé et al. hatten vor einigen Jahren sogar ein 21 Monate altes Kind behandelt, das nach einem Bienenstich eine schwere systemische allergische Reaktion gezeigt hatte und wegen der Imkerei seiner Eltern einem erhöhten Risiko ausgesetzt gewesen war. Leider fand sich im betreffenden Artikel keine Information, ob dieses Kleinkind „semi-rapide“, „rapide“ oder „ultra-rapide“ desensibilisiert worden war. Dieser Patient entspricht dem jüngsten, von uns in der Literatur gefundenem Fall (19).

Abhängigkeit der Nebenwirkungsrate vom Alter

Wir beobachteten tendenziell eine Zunahme der Nebenwirkungen mit Zunahme des Alters der Kinder (8 - <12 Jahre: 18.3 %; 12 - 16 Jahre: 18.5 %), da in der Gruppe der ganz kleinen Kinder gar keine Nebenwirkungen aufgetreten waren (4 – < 8 Jahre: 0 %). Wie aus den multivariaten Analysen ersichtlich, war das Risiko für Nebenwirkungen bei den jüngsten Kindern mit 4 bis 9 Jahren am geringsten, sie hatten weniger Nebenwirkungen gezeigt als die ältesten Kinder (Referenzgruppe, 12.0 - 15.1). Die Kinder der mittleren Altersgruppe hingegen erlebten häufiger Nebenwirkungen als die Referenzgruppe. Einerseits lässt sich dies vielleicht durch das grössere Patientengut dieser Altersgruppen erklären und die damit verbundene höhere Wahrscheinlichkeit, andererseits könnte eventuell eine psychische Komponente zusätzlich einen Einfluss gehabt haben.

Einfluss des Geschlechts der Patienten

Wie zuvor in anderen Arbeiten (19, 28) fanden wir auch bei uns eine klare Prädominanz des männlichen Geschlechts, deutlich mehr Knaben (70 von 94, 74.5 %) als Mädchen (24 von 94, 25.5 %) waren zur Immuntherapie ins Kinderspital eingetreten. Vielleicht lässt sich diese Differenz damit erklären, dass sich männliche Patienten häufiger draussen aufhalten und dabei risikofreudiger sind, sei es im Erwachsenenalter wegen ihres Berufes oder bei allen Altersstufen wegen Sport und Spiel. Während der Ultrarush-Einleitung der Immuntherapie zeigten nur 9 Knaben im Vergleich zu 7

Mädchen systemische Nebenwirkungen, entsprechend einem Nebenwirkungsrisiko von 29.2 % bei den Mädchen versus 12.9 % bei den Knaben.

Auch die uni- und multivariaten Analysen bestätigen diesen Unterschied, Mädchen zeigten signifikant deutlicher Nebenwirkungen als Knaben ($p = 0.0378$ univariat, $p = 0.034$ multivariat). Das Durchschnittsalter unserer Patientinnen war 10.3 Jahre (Median 10.4, Range 4.0 - 15.0), es waren lediglich 4 Mädchen unter 8 Jahren desensibilisiert worden, diese hatten die Ultrarush-Einleitung bestens toleriert. Systemische Nebenwirkungen traten jedoch bei 7 von 20 der über 8-jährigen Mädchen auf. Bei Erwachsenen fand man in einigen Studien eine höhere Nebenwirkungsrate bei Frauen und erklärte dies durch hormonelle Unterschiede und eine angeblich tiefere Schwelle der Frauen gegenüber Männern, Symptome zu bemerken und zu äussern (16, 29). Im Rahmen der Ergebnisse unserer Studie halten wir es für möglich, dass das weibliche Geschlecht sich schon in jüngeren Jahren aufmerksamer beobachtet als die männlichen Patienten, die dementsprechend indolenter sind.

Der individuelle psychische Entwicklungsstand des Kindes zum Zeitpunkt der Ultrarush-Therapie und seine Fähigkeit zu verstehen, was für Komplikationen auftreten können, spielt unserer Meinung nach ebenfalls eine gewisse Rolle für die Entwicklung von vor allem subjektiven Nebenwirkungen. So könnte z.B. ein Kribbeln auf der Zunge oder leichter Schwindel vom Kind geäußert werden, weil es zuvor vom betreuenden Arzt über die möglichen Komplikationen informiert und angewiesen worden war, Unwohlsein irgendeiner Art sofort zu äussern. In einer solchen Situation lässt sich schwer beurteilen, ob diese Symptome tatsächlich im Zusammenhang mit der Immuntherapie stehen oder einen psychischen Hintergrund haben. Mit dieser Hypothese liesse sich eventuell auch der höhere Anteil an Nebenwirkungen bei den älteren Kindern erklären.

Aus den beschriebenen Gründen lassen sich verschiedene Publikationen über die Desensibilisierung nur bis zu einem gewissen Grad miteinander vergleichen, einerseits, weil die Erfassung von Nebenwirkungen stark abhängt vom individuellen Patienten und zuständigem Allergologen (Erfahrung, Sicherheit), andererseits wegen den zum Teil stark variierenden Studiendesigns.

Einfluss der Anzahl Patienten einer Studie

Eine weitere Rolle für unterschiedliche Resultate kann eine deutlich kleinere Anzahl untersuchter Patienten spielen. So beschrieben Steiss et al. 2004 ein modifiziertes Ultrarush-Verfahren bei insgesamt 19 Kindern und Jugendlichen, beobachteten lediglich milde, lokalisierte Hautreaktionen und überhaupt keine systemischen Nebenwirkungen (20).

Eindrückliche Zahlen veröffentlichen auch Handke et al. auf einem Poster an der 24. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie im April 2002 in Erlangen (D) (18). Sie hatten 17 Kinder zwischen 6 und 14 Jahren mittels zweitägigem Ultrarush-Protokoll (nach Brehler) desensibilisiert und ebenfalls war es ausser einer vasovagalen Synkope nur zu verstärkten lokalen Hautrötungen und Quaddelbildung gekommen. 14 der Patienten erhielten jedoch im Verlauf der Behandlung orale Antihistaminika, vermutlich, um stärkeren Nebenwirkungen vorzubeugen.

Rolle des Insektengifts

Eine Beobachtung, die schon 1992 von Müller et al. und zahlreichen anderen Autoren (16, 21, 25, 26, 30) beschrieben worden war, konnten wir auch bei uns bestätigen. Immuntherapien gegen Bienengift führten deutlich häufiger zu systemischen Nebenwirkungen als diejenigen gegen Wespengift, nämlich in 20.0 % aller Bienen- im Gegensatz zu 8.1 % aller Wespengift-desensibilisierungen.

Dieser Unterschied war sowohl in der uni- wie auch der multivariaten Analyse nicht signifikant ($p = 0.096$ bzw. 0.126). Die odds ratio von 0.33 (95% CI 0.07 - 1.25) zeigt aber einen Trend zu selteneren Nebenwirkungen bei Wespengift-desensibilisierungen, so dass bei grösseren Patientenzahlen wohl eine Signifikanz zu erwarten wäre. Verschiedene Autoren haben bereits nach Erklärungsmöglichkeiten für diese Tatsache gesucht, wobei uns vor allem die speziell auf dieses Problem ausgerichtete Arbeit von Müller, Helbling und Berchtold wertvoll erscheint (25). Sie untersuchten in den neunziger Jahren 205 Patienten, die aufgrund von gravierenden anaphylaktischen Reaktionen nach Insektenstich eine Immuntherapie benötigten, in 148 Fällen war gegen Bienengift, in 57 Fällen gegen Wespengift desensibilisiert worden. Schon in der Diagnostik wurden Unterschiede sichtbar. Die Bienengiftallergiker zeigten deutlich höhere Spiegel an spezifischen IgE gegen Bienengift als die Wespengiftallergiker gegen Wespengift, sowohl vor der Desensibilisierung als auch nach erfolgter Immuntherapie vor der Stichprovokation.

Für die höheren IgE-Titer gegen Bienengift vor der Therapie könnte gemäss den Autoren eine grössere allergene Potenz des Bienengifts verantwortlich sein. Im Tiermodell war bereits ein die IgE-Produktion stimulierender Effekt von Mellitin, der Hauptkomponente des Bienengifts, nachgewiesen worden, während es im Wespengift kein Peptid mit ähnlichen Fähigkeiten zu geben schien. Wir könnten uns die höheren IgE-Werte gegen Bienengift auch erklären mit der grösseren Giftmenge pro Stich bei den Bienen mit 50 bis maximal 140 µg (5) im Gegensatz zu 1.7 - 3 µg bei den Wespen (7).

Des Weiteren muss die unterschiedliche Reinheit der beiden zur Desensibilisierung verwendeten Präparate berücksichtigt werden. Bienengift wird durch Elektrostimulation lebender Tiere gewonnen (siehe Einleitung) und ist deshalb sehr sauber, wohingegen bei der Extraktion des Giftsackes aus tiefgefrorenen Wespen eventuell bedeutsame Mengen von Körperproteinen hinzukommen und somit die allergene Potenz des Wespengifts selbst verringert wird. Dies könnte eventuell verantwortlich sein für die grössere Sicherheit von Wespengifthyposensibilisierungen, denn wie schon erwähnt, riefen Injektionen von Bienengift signifikant häufiger objektive systemische Nebenwirkungen hervor als Wespengift (41 % versus 25 %, $p < 0.01$) (25). Leider lässt sich mit dieser Hypothese aber nicht erklären, wieso die beiden Immuntherapien auch bezüglich Wirksamkeit verschieden waren, Wespengift schützte nämlich signifikant besser vor einer erneuten systemischen Reaktion. Müller et al. (25) stellten einerseits die Hypothese auf, dass durch Verunreinigung im Wespengiftextrakt enthaltene Körperproteinanteile möglicherweise einen adjuvanten Effekt ausüben und die bessere Effizienz bedingen könnten. Andererseits nahmen Müller et al. an, dass Stichprovokationen mit Wespengift nicht gleich zuverlässig seien wie mit Bienengift und daher weniger Nebenwirkungen verursachen würden, sogar bei unbehandelten Individuen. Diese Hypothese scheint uns durchaus logisch, wenn man bedenkt, dass Wespen geringere und stärker variable Giftmengen injizieren als Bienen und demnach auch bei mehreren Stichen weniger Gift in den Kreislauf gelangt als die übliche Erhaltungsdosis der Immuntherapie von 100 µg. Bienen hingegen können bei einem Stich bis zu maximal 140 µg Insektengift abgeben (5), was über den vorher erwähnten 100 µg liegen würde und möglicherweise einen stärkeren Effekt zur Folge haben würde als die geringen Mengen pro Wespenstich (7). Eine Rolle spielen könnte weiter, dass Wespen eventuell schon beim Einfangen für die Stichprovokation einen Teil ihres Giftes zur Verteidigung in die Luft spritzen.

Trotz diesen Erklärungsversuchen bleiben die beobachteten Unterschiede in Sicherheit und Wirksamkeit von Bienengift- und Wespengiftdesensibilisierungen jedoch insgesamt etwas unklar.

Was die grössere Anzahl an Bienengiftdesensibilisierungen (63.7 % versus 36.3 % Wespengift-) in unserer Studie betrifft, könnten wir uns einen Zusammenhang vorstellen mit dem bei uns vorherrschenden männlichen Geschlecht (76.5 % Knaben versus 23.5 % Mädchen). Jungen spielen im Frühling vielleicht öfter als Mädchen barfuss z.B. Fussball auf einer Wiese oder verhalten sich unvorsichtiger im Sommer in der Badeanstalt und treten dabei auf eine Blumennektar sammelnde Biene.

Im Gegensatz zu unseren Zahlen fand sich in anderen Studien mit verschiedensten Desensibilisierungsprotokollen eher ein grösserer Anteil an Wespengiftallergikern (18, 19, 21, 28, 30-32), was auch geographisch bedingt sein könnte, da in gewissen Regionen Wespen stärker verbreitet sind als Bienen.

Einfluss von allergischen Zusatzdiagnosen

In einer etwas älteren Studie war gezeigt worden, dass ein atopischer Hintergrund möglicherweise das Auftreten und den Schweregrad von anaphylaktischen Reaktionen beeinflusst (33).

Wir hingegen konnten kein erhöhtes Risiko für systemische Nebenwirkungen bei Patienten mit vorbestehenden allergischen Krankheiten feststellen.

Aus unserem Patientengut war bei 26 der 94 Kinder (27.7 %) vor Ultrarush eine oder beide der folgenden allergischen Zusatzerkrankungen bekannt, eine Rhinoconjunctivitis allergica oder ein allergisches Asthma bronchiale. Aus dem Kollektiv der Kinder mit diesen Zusatzdiagnosen tolerierten 22 Mädchen und Jungen die Einleitungsphase der Immuntherapie problemlos (22 von 26, 84.6 %), nur 4 Kinder reagierten mit systemischen Nebenwirkungen (4 von 26, 15.4 %). Dies entsprach in etwa dem gleichem Prozentsatz wie bei den Patienten ohne Rhinoconjunctivitis allergica oder Asthma bronchiale, 12 von 68 Kindern ohne diese Zusatzdiagnosen hatten Nebenwirkungen erlitten (17.6%).

Auch in den uni- und multivariaten Analysen fanden wir kaum Risikounterschiede für Nebenwirkungshäufigkeiten bei den Zusatzdiagnosen.

Univariat zeigte sich weder für Kinder mit Rhinoconjunctivitis allergica noch für jene, die an einem Asthma bronchiale litten eine Signifikanz bezüglich höherem Nebenwirkungsrisiko gegenüber den übrigen Kindern ($p = 0.33$ bzw. $p = 0.703$). In der multivariaten Analyse ergab sich für Patienten mit Rhinoconjunctivitis allergica eine odds ra-

tio von 1.12 (95% CI 0.22 - 4.92) gegenüber der Referenzgruppe der Patienten ohne Rhinoconjunctivitis allergica. Für die Gruppe der Kinder mit Asthma bronchiale fanden wir eine odds ratio von 0.65 (95% CI 0.09 - 3.09) gegenüber der Referenzgruppe ohne Asthma. Die Unterschiede waren bei beiden Zusatzdiagnosen jeweils nicht signifikant ($p = 0.883$ für Rhinoconjunctivitis allergica und $p = 0.617$ für Asthma bronchiale). Bei unseren kleinen Patientenzahlen ist diesbezüglich zwar leider keine klare Aussage möglich. Unsere Resultate zeigen jedoch, dass die Hymenopterengift-Desensibilisierung mittels Ultrarush-Verfahren auch bei Kindern mit allergischer Zusatz Erkrankung gut anwendbar ist und kein grösseres Risiko für systemische Nebenwirkungen besteht. In Übereinstimmung damit fanden auch Schiavino et al., dass die Atopie keinen bedeutenden Risikofaktor darstellt (28).

Abhängigkeit von der systemischen allergischen Reaktion vor Therapie

In zahlreichen Arbeiten ist bereits untersucht worden, ob zwischen der zur Desensibilisierung führenden Insektenstichreaktion und dem Auftreten von Nebenwirkungen bei anschliessender Therapie eine Abhängigkeit besteht. Birnbaum et al. fanden in ihrer Studie, dass Patienten mit vorausgegangener Feldstichreaktion Grad III oder IV signifikant häufiger Nebenwirkungen Grad III oder IV gezeigt hatten während der Desensibilisierung (21).

Im Gegensatz dazu konnten Schiavino und seine Mitarbeiter keine signifikante Korrelation feststellen (28), ebenso wenig Mosbech und Müller im Jahre 2000 bei einer grossen EAACI multicenter study (16) und Sturm et al. in einem Rush-Protokoll (26). Unsere Daten bestätigen diese Feststellung. Entgegen der intuitiven Annahme, dass Kinder mit schwerster allergischer Reaktion auf den Feldstich (Grad IV) ebenso am stärksten prädestiniert seien, gravierendere Komplikationen bei der Einleitung der Desensibilisierung zu zeigen, entwickelten von unseren 15 Patienten mit ursprünglicher Grad IV - Reaktion nur zwei Kinder systemische Nebenwirkungen, und zwar sogar nur eher milde, auf die Haut beschränkte Reaktionen Grad I mit generalisierter Urticaria.

Von den 60 Kindern mit einer systemischen Reaktion Grad III vor Therapie zeigten nur 10 systemische Nebenwirkungen (16.7 %), vier von ihnen Grad III wie beim vorausgegangenen Stich, drei reagierten mit Grad I und ein Kind mit Grad II, zwei weitere klagten über nicht klassifizierbare Beschwerden (others).

Die statistischen Analysen unterstützen unsere Beobachtung, dass eine schwerere ursprüngliche allergische Reaktion (Grad III/IV) kein grösseres Risiko darstellt für eine Nebenwirkung bei der Einleitung der Desensibilisierung. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant, die odds ratio von 1.2 (95% CI 0.28 - 4.63) bei den Kindern mit Sensibilisierung, Grad I oder II zur Referenzgruppe mit den Graden III/IV vergleichbar.

Vergleich mit anderen Desensibilisierungsprotokollen

Wie zuvor schon erwähnt, kann man wegen unterschiedlicher Dauer, Prämedikation, Patientenzahl etc. die verschiedenen Einleitungsverfahren der Desensibilisierungstherapie nur begrenzt miteinander vergleichen.

In den letzten Jahren wurden zum durchschnittlich 4 - 7 Tage dauernden Rush-Protokoll mehrere Studien veröffentlicht, von denen an dieser Stelle ein paar erläutert werden sollen.

Wenzel et al. hatten in ihrer 2003 veröffentlichten Arbeit über 184 Rush-Desensibilisierungen bei 178 Patienten 17.9 % systemische Nebenwirkungen beschrieben (31). Birnbaum und sein Team hatten in einer etwas weiter zurückliegenden Arbeit 3 verschiedene Einleitungsverfahren auf ihre Patienten verteilt und fanden in ihrer Gruppe mit dem 4 Tage in Anspruch nehmenden Rush-Protokoll (46 Patienten) einen Prozentsatz von 28.2 % Nebenwirkungen (30). Auch Brehler und sein Team verglichen innerhalb einer eigenen Studie verschiedene Möglichkeiten zur Desensibilisierungseinleitung; von ihren 335 Patienten aus der Kohorte des 3 - 6 tägigen Rush-Verfahrens hatten 13.7 % systemische Nebenwirkungen entwickelt (32). Eine etwas höhere Nebenwirkungsrate wurde von Laurent et al. 1997 publiziert, sie hatten bei 97 Patienten mittels Rush-Protokoll (über 4 Tage) eine Immuntherapie initiiert und beobachteten in 26.8 % der Fälle Nebenwirkungen (34).

Bezüglich des kürzeren Ultrarush-Verfahrens bei Erwachsenen scheinen uns folgende Resultate erwähnenswert. In der bereits erwähnten Studie von Brehler et al. zeigten von 403 Patienten mit zweitägiger Ultrarush-Einleitung 10.7 % Nebenwirkungen (32). Die Gruppe um Birnbaum beschrieb 2003 die Anwendung eines 210 Minuten beanspruchenden Ultrarush-Protokolls bei 258 Patienten (insgesamt 325 Desensibilisierungen), wobei in 12.8 % der Fälle systemische, jedoch mehrheitlich milde Nebenwirkungen aufgetreten waren (21). Schiavino et al. veröffentlichten 2004 ihre Ergebnisse einer eintägigen Ultrarush-Einleitung bei 57 Patienten, von denen nur 7 %

milde systemische Nebenwirkungen auf die Behandlung gezeigt hatten, 11 % hatten jedoch nach den Injektionen stärkere Lokalreaktionen aufgewiesen (28).

Erst kürzlich (Frühjahr 2006) publizierten die Allergologen des Universitätsspitals Zürich ihre ebenfalls guten Erfahrungen mit einem vierstündigen Ultrarush-Protokoll, das sie bei 67 Patienten angewendet hatten. Während den insgesamt 80 Desensibilisierungen beobachteten sie in 17.5 % der Fälle systemische allergische Nebenwirkungen. Darin enthalten waren 5 % grosse Lokalreaktionen, 10 % Grad I - und 2.5 % Grad II - Nebenwirkungen (gemäss Klassifikation von H.L. Müller) (22). In unserer Studie mit insgesamt 102 Ultrarush-Einleitungen einer Desensibilisierung reagierten 15.7 % der behandelten Kinder mit systemischen, jedoch auch hauptsächlich milden Nebenwirkungen. Ebenfalls für die Ultrarush-Desensibilisierung sprechen die Ergebnisse einer französischen Kinderstudie von Rancé et al. (1999), sie hatten in 13 % der Fälle systemische Nebenwirkungen beobachtet (19).

Wahl des Einleitungsprotokolls der Immuntherapie

Bei der Entscheidung, welches Einleitungsverfahren zur Anwendung kommt, sollen unserer Meinung nach neben dem Gesundheitszustand und den Lebensumständen des Patienten auch die Kosten eine gewisse Rolle spielen. Aus dieser Überlegung heraus versuchten wir einen ungefähren Kostenvergleich zwischen drei verschiedenen Einleitungsvarianten der Desensibilisierung aufzustellen. Wir verglichen das am Kinderspital Zürich übliche Ultrarush-Protokoll, die Rush-Einleitung mit fünftägigem stationären Spitalaufenthalt und die früher oft gebrauchte ambulante Langzeitdesensibilisierung mit einmal wöchentlicher Injektion während 4 Monaten.

Die Kosten ergeben sich folgendermassen: Bei einer Einleitung der Immuntherapie mittels Rush-Verfahren wird neben dem Spitalaufenthalt von 5 Tagen zusätzlich eine Fallpauschale verrechnet, jedoch ist in dieser auch das Insektengift inbegriffen.

Im Gegensatz dazu wird bei der in Zürich ausschliesslich zur Anwendung kommenden Ultrarush-Einleitung neben den Spitalkosten für 1 Tag das benötigte Insektengift verrechnet, ebenfalls kommen die Kosten der drei ambulanten Fortsetzungsbehandlungen inklusive jeweils dreissigminütiger Überwachung durch einen Facharzt hinzu. Die ambulante Langzeitdesensibilisierung über 4 Monate benötigt wegen der langsamen Steigerung der Insektengift-dosis 16 Injektionen mit jeweils dreissigminütiger Überwachung, zusätzlich muss eine Anfangsbehandlung mit Alutard SQ bezahlt werden. Insgesamt betrachtet verursacht somit eine Rush-Einleitung mit fünftägigem

Spitalaufenthalt ca. eineinhalb Mal grössere Kosten (ca. 3000 Fr.) als die Ultrarush-Einleitung und ambulante Desensibilisierung, die in etwa vergleichbar sind (je ca. 2000 Fr.).

Wesentlich für die Wahl einer längeren oder kurzen Einleitungsphase scheinen uns vor allem auch die Motivation und voraussichtliche Compliance des Patienten und seiner Familie für die geplante Behandlung. Kann und will z.B. eine Mutter mit ihrem Kind während 4 Monaten jede Woche für im Durchschnitt eineinhalb Stunden ins Spital kommen für die nötigen Steigerungsinjektionen? Oder würde sie bei gleichen Erfolgsaussichten nicht bevorzugen, dies in einem eintägigen ambulanten Aufenthalt erledigen zu können, dem im Rhythmus von 1, 3, und 7 Wochen nach der Einleitungsphase Erhaltungsinjektionen folgen? Die kurze Aufenthaltsdauer im Spital ist neben dem raschen Erreichen des Impfschutzes unserer Meinung nach ein Hauptargument für die Wahl einer Einleitung der Desensibilisierung mittels Ultrarush-Verfahren.

Mechanismus der spezifischen Immuntherapie

Obwohl die Tatsache, dass durch spezifische Immuntherapie eine Toleranz gegenüber zukünftigen Insektenstichen erreicht werden kann, durch zahlreiche Studien gut dokumentiert ist, ist der dafür verantwortliche Mechanismus immer noch umstritten.

Die Gruppe von Akdis in Davos konnte zeigen, dass die Induktion von regulatorischen T-Zellen eine grosse Rolle spielt (35). Bonifazi et al. stellten Ende letzten Jahres (2005) im „Allergy“ die häufigsten Erklärungsversuche zusammen (13). Beschrieben sind eine Zunahme an Allergen-blockierenden IgG-Antikörpern, vor allem des Subtyps IgG4, eine abnehmende Freisetzung von allergischen Soforttypreaktionen verursachenden Mediatoren und eine gesteigerte Bildung von CD8⁺ T-Zellen.

Ebenfalls werden eine abnehmende Interleukin-4 und Interleukin-5 - Produktion mit einem Wechsel zu gesteigerter Interferon- γ -Produktion in Verbindung gebracht mit dem Erfolg der spezifischen Immuntherapie. Dieser Mechanismus einer Umpolarisierung von der Allergie-dominierenden T-Helfer 2 Typ-Reaktion zur T-Helfer 1 Typ-Reaktion ist aber noch umstritten. Die Autoren zitieren weiter, dass T-Zellen durch gesteigerte Interleukin-10-Produktion von sowohl CD4⁺CD25⁺ - T-Zellen als auch Monozyten und B-Zellen in einen anergischen Zustand versetzt werden. Bei der konventionellen spezifischen Immuntherapie erfordere diese Umstellung von der TH2- zu TH1-Typ-Zytokinproduktion aber deutlich mehr Zeit. Die spezifische Immunthera-

pie mittels Ultrarush induziere also im Gegensatz zum konventionellen Protokoll viel rascher eine T-Zell-Anergie. Man hat festgestellt, dass viele Patienten schon zu einem frühen Zeitpunkt nach Beginn der spezifischen Immuntherapie vor Insektenstichreaktionen geschützt waren, obwohl parallel dazu noch keine Änderung in der Antikörperbildung stattgefunden hatte. Möglicherweise ist dies durch den direkt suppressiven Effekt von Interleukin-10 auf Mastzellen und Basophile zu erklären. In vitro konnte gezeigt werden, dass geringere Mengen an Anaphylaxie verursachenden Mediatoren wie z.B. Histamin und Leukotriene nach der spezifische Immuntherapie freigesetzt werden. Es werden zukünftig noch zahlreiche Studien und Versuche nötig sein, um endgültig Klarheit in die verschiedenen Mechanismen der Umstellung des Immunsystems durch die spezifische Immuntherapie zu bringen.

Rechtfertigung einer Immuntherapie bei Kindern

Oft wird die Meinung geäußert, dass sich eine Insektengiftallergie auswachse und dass Kinder, wenn sie älter sind, keine schweren allergischen Reaktionen auf Stiche mehr zeigen werden. Diese Vorstellung sollte etwas differenzierter betrachtet werden.

Schon 1983 zeigten Schubert et al., dass Kinder mit milden, auf die Haut beschränkten Reaktionen auf Insektenstiche in der Regel einen guten Verlauf zeigten und keine Immuntherapie benötigten (36). Die Autoren bekräftigten ihre Aussage mit einer 1990 im NEJM veröffentlichten Studie an Kindern, die ein geringes Risiko für schwere Stichreaktionen hatten (37). Von 242 Kindern erhielten 174 keine Immuntherapie, bei 68 entschied man sich zur Desensibilisierung. Während 4 Jahren wurde der Verlauf der Patienten nach zufälligen Insektenstichen beobachtet und man fand überraschenderweise, dass nur 9.2 % der unbehandelten Kinder im Falle eines Stiches systemische Reaktionen entwickelten. Bei der Mehrzahl dieser Fälle waren sie sogar milder als die ursprüngliche Stichreaktion, kein einziges Kind reagierte stärker als zuvor. Die desensibilisierten Kinder zeigten zwar noch weniger systemische Reaktionen auf den Feldstich (1.2 % im Falle eines Stiches), wegen der überraschend tiefen Reaktionsrate bei den nicht-desensibilisierten Kindern schlossen jedoch Valentine, Schubert et al., dass für die meisten Kinder mit Insektenstichallergie keine Immuntherapie nötig sei (37). Dass jedoch nicht alle Kinder mit den Jahren ihre Insektenallergie verlieren, beschrieben Golden et al. 2004 im NEJM und betonten, dass diese falsche Vorstellung korrigiert werden müsse (12). In einem grossen Patientengut

verglichen sie Kinder nach erfolgreich abgeschlossener Immuntherapie mit solchen, die nicht desensibilisiert worden waren. Von 512 retrospektiv betrachteten Fällen wurden 43 % erneut von Insekten gestochen. Nicht-therapierte Kinder reagierten mit 17 % signifikant häufiger mit generalisierten allergischen Reaktionen auf spätere Feldstiche als die desensibilisierten Kinder (3 %, $p = 0.007$). Bei separater Betrachtung der Patienten mit moderat-schwerer Stichreaktion, die keine spezifische Immuntherapie erhalten hatten, zeigten sogar 32 % eine erneute systemisch allergische Reaktion. Die Stichrate war jeweils vergleichbar zwischen den Gruppen der behandelten und unbehandelten Patienten, und vergleichbar zwischen Kindern mit auf die Haut beschränkter ursprünglicher Stichreaktion und denen, die dabei moderate bis schwere allergische Reaktionen gezeigt hatten.

Diese Studie erscheint uns einerseits wertvoll, weil sie aufzeigt, dass zahlreiche Kinder, die moderate bis schwere systemische allergische Reaktionen auf Insektentische zeigen, eine grosse Wahrscheinlichkeit haben, auf erneute Stiche ähnlich zu reagieren und aus diesem Grund eine Immuntherapie benötigen. Des Weiteren bestätigt sie die Empfehlungen der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie zur Indikationsstellung einer Immuntherapie gegen Hymenopteren Gift erst ab schwereren Reaktionsgraden (III und IV nach Müller). Golden und Kollegen zeigten, dass Patienten, die nur mit milden, lokalen Hautreaktionen auf einen Insektentich reagiert hatten, kein grosses Risiko für eine weitere schwere allergische Reaktion ohne Desensibilisierung eingehen (12, 38).

Andererseits können anhand dieser Studie die hervorragenden Langzeitresultate der Immuntherapie bei Kindern aufgezeigt werden und liefern einen Beweis für den langwirksamen immunmodulierenden Effekt der spezifischen Immuntherapie. Während einer Beobachtungszeit von 10 - 20 Jahren nach Beendigung der Desensibilisierung bei Patienten mit vorhergehenden moderaten - schweren Reaktionen auf Insektengift waren nur bei 5 % der Kinder systemische allergische Reaktionen auf erneute Feldstiche aufgetreten, und diese waren mehrheitlich milder, aber niemals stärker gewesen als die ursprüngliche Stichreaktion. Ebenfalls war die Rückfallquote von Kindern tiefer als diejenige erwachsener Patienten, bei denen dieselben Autoren im Jahr 2000 Rückfallraten von 5 – 15 % beschrieben hatten (39).

Obwohl die Wirksamkeit der Desensibilisierung gegen Insektengift in der Vorbeugung von erneuten schweren allergischen Soforttypreaktionen nach Stichen unbestritten ist, werden Aufwand und Kosten zum Teil von Kritikern der Immuntherapie

in Frage gestellt. Die behandelnden Ärzte erwidern ihnen aber, dass eine anaphylaktische Reaktion nach einem Insektenstich eine beängstigende Erfahrung sei und nicht selten das soziale und emotionale Erleben und manchmal sogar die Ausübung des Berufs des Patienten beeinträchtigen könne. Um diese Argumentation mit Fakten unterstützen zu können, führten Oude Elberink et al. eine Studie an Wespengiftallergikern durch, die entweder eine spezifische Immuntherapie erhielten oder mit einem EpiPen® (Adrenalin Autoinjektor) ausgerüstet wurden (40). Anhand von einheitlichen Fragebogen zu Besorgnis, Erwartungen und Abwägen zwischen möglichen Nachteilen (z.B. Nebenwirkungen, Unwohlsein, Aufwand, Ausgaben) und Vorteilen der Therapie (z.B. weniger Angst, grössere persönliche Freiheit) wurden 1 Jahr nach der Behandlung die Veränderungen in der „HRQL = Health related quality of life“ der Patienten beurteilt.

Während diejenigen, die lediglich einen EpiPen® erhalten hatten, keine Verbesserung in ihrer Lebensqualität verzeichneten, resultierte die spezifische Immuntherapie bei den übrigen Patienten in einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der HQRL. Die Behandlung verfügte ebenfalls über eine hohe Akzeptanz unter den Patienten und war sehr gut toleriert worden.

Dieser Gewinn an Lebensqualität lässt sich in gewissem Ausmass auch auf Kinder und ihre Eltern übertragen und rechtfertigt neben den übrigen, bereits erwähnten Vorteilen die spezifische Immuntherapie gegen Hymenopterengift.

Schlussfolgerung

Die Resultate unserer Studie über die Verträglichkeit des Ultrarush-Verfahrens bei Kindern zeigen, dass Nebenwirkungen bei Anwendung dieser Variante der Einleitung einer spezifischen Immuntherapie selten sind und nicht häufiger auftreten als bei anderen Einleitungsverfahren, wie diverse andere Arbeiten aufzeigen. Da jedoch Nebenwirkungen im individuellen Fall nicht vorhergesagt werden können, und - obwohl sehr selten - ein Kind eine schwerwiegende systemische Reaktion auf die Injektionen des Insektengifts zeigen könnte, sollte eine solche Behandlung ausschliesslich an einer dafür spezialisierten Klinik durchgeführt werden, wo systemische Nebenwirkungen auch bei Kindern schnell und adäquat behandelt werden können.

Abschliessend lässt sich sagen, dass die Ultrarush-Einleitung einer Desensibilisierung auch für Kindern unter 6 Jahren eine zeitsparende und sichere Therapie der Insektengiftallergie darstellt und effizient und kostengünstig zukünftige, eventuell le-

bensbedrohliche anaphylaktische Stichreaktionen verhindern und ihre Lebensqualität und die ihrer Familie verbessern kann.

6 Aussichten

Prämedikation mit Antihistaminika

Seit einigen Jahren werden bei Erwachsenen zunehmend Antihistaminika als Prämedikation vor der Desensibilisierung eingesetzt. In einigen Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien war gezeigt worden, dass sich durch Antihistaminika vor der Immuntherapie sowohl grosse Lokalreaktionen als auch systemische Nebenwirkungen vermindern lassen (24, 41-43). Müller, Hari und Berchtold stellten 2001 die interessante Hypothese auf, dass Antihistaminika sogar die Langzeitwirkung der spezifischen Immuntherapie steigern könnten (23). Sie hatten die in ihrer früheren doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie beschriebenen Patienten 3 Jahre nach deren initialen Immuntherapie auf ihre Schutzwirkung überprüft; diejenigen, die in dieser Zeit keinen Feldstich gehabt hatten, wurden im Spital einer Stichprovokation ausgesetzt. Keiner der Patienten, bei denen Terfenadin während der Desensibilisierung verabreicht worden war, zeigte systemische allergische Reaktionen auf den Insektentstich dies im Gegensatz zu 6 von 21 unter Placebo, was einer signifikanten Differenz entsprach.

Wie verschiedene Autoren annehmen, könnte dieser Effekt der Antihistaminika durch Modulation der T-Zell-Antwort zu Stande kommen (13, 44). Jutel et al. veröffentlichten 2001 ihre anhand von Versuchen mit Knock-out-Mäusen gewonnenen Erkenntnisse über die Wirkung von Histamin auf das Immunsystem (45). Sie hatten aufgezeigt, dass Histamin durch unterschiedliche Expression von Histaminrezeptoren die T-Zell- und Antikörper-Immunantwort reguliert. Während $CD4^+$ -TH1-Zellen vor allem den Histamin-1-Rezeptor (H1R) exprimieren, herrschen auf $CD4^+$ -TH2-Zellen Histamin-2-Rezeptoren (H2R) vor. Histamin fördert TH1-Typ-Immunantworten durch Stimulation des H1R, am H2R hemmt es sowohl TH1- als auch TH2-Immunantworten. Da Mastzellen und basophile Granulozyten Ziele der spezifischen Immuntherapie darstellen, fördert Histamin, das durch hohe Allergenkonzentration während der spezifischen Immuntherapie freigesetzt wurde, eventuell den Wechsel der Immunantwort vom TH2- auf den TH1-Typ. Applikation von Antihistaminika senkt die H1R/H2R-Expressionsrate, was möglicherweise den suppressiven Effekt des Histamins auf die T-Zellen verstärkt.

Durch die oben beschriebenen Erkenntnisse und eigene gute Erfahrungen bekräftigt, empfehlen zahlreiche Autoren die Einführung einer routinemässigen Prämedikation

mit Antihistaminika, einerseits zur Verminderung der Nebenwirkungen und andererseits zur potentiellen Steigerung der Wirksamkeit (11, 23, 26, 28, 44).

Erhöhung der Giftdosis in Ausnahmefällen

Trotz der hohen Erfolgsrate der Hymenopterengift-Desensibilisierung von 80 - 95 % können einige wenige Patienten mit der Standard-Immuntherapie nicht geschützt werden und entwickeln erneut allergische Soforttypreaktionen auf Insektenstiche. Wie in zahlreichen Studien nachgewiesen, haben Bienengiftallergiker ein grösseres Risiko für ein Therapieversagen (25). Bei diesem Patientengut, dem oft auch Imker angehören, könnte mit einer Steigerung der Erhaltungsdosis auf 200 µg statt der üblichen 100 µg Insektengift die Toleranz zukünftiger Feldstiche und somit der Schutz vor generalisierten Reaktionen verbessert werden (11, 17). Es könnte auch grundsätzlich überlegt werden, die Giftdosis bei Bienengift-Desensibilisierung auf > 100 µg zu erhöhen, wenn man bedenkt, dass ein Bienenstich in seltenen Fällen bis zu 140 µg Gift enthalten kann (5).

Lebenslange Immuntherapie in Ausnahmefällen

Bei der Mehrheit der desensibilisierten Patienten können mittels rascher Einleitung der Desensibilisierung und während 5 Jahren fortgesetzten Erhaltungsinjektionen gute Resultate erreicht werden und gerade Kinder zeigen einen hervorragenden Langzeitschutz, wie Golden et al. im NEJM 2004 beschrieben (12). (siehe auch Abschnitt Rechtfertigung einer Immuntherapie)

Dennoch muss in einigen Ausnahmefällen eine lebenslange Immuntherapie in Erwägung gezogen werden, da es nach Absetzen der Behandlung erneut zu schweren anaphylaktischen Reaktionen auf Insektenstiche kommen kann. Bei dieser Risikogruppe handelt es sich einerseits um Patienten mit einer systemischen Mastozytose. Nach Untersuchungen von Häberli et al. 2003 weisen rund 20 % der Patienten mit schweren anaphylaktischen Soforttypreaktionen auf Insektenstiche erhöhte basale Serumtryptasespiegel auf (46). Weshalb in ihrer Studie vor allem Wespengiftallergiker, die auf die Stichprovokation mit systemischen Nebenwirkungen reagierten, erhöhte Serumtryptasewerte hatten und weniger Bienengiftallergiker, bleibt den Autoren unklar. Während der Immuntherapie zeigten die Allergiker mit erhöhten Serumtryptasekonzentrationen jedoch nicht häufiger systemische Nebenwirkungen als die restlichen Patienten mit Normalwerten.

In anderen Fällen von schwerwiegenden Insektenstichallergien (v.a. Grad IV nach H. L. Müller), wo ein andauerndes hohes Expositionsrisiko bestehen bleibt, z.B. bei Imkern, oder bei allergischen Soforttypreaktionen auf Stiche unter Immuntherapie wird ebenfalls eine länger als dem internationalen Standard (5 Jahre) entsprechende Behandlung empfohlen (11).

7 Literaturverzeichnis

1. Strupler W, Wüthrich B, Schindler Ch. Prävalenz der Hymenopterengift-Allergien in der Schweiz: eine epidemiologische und serologische Studie der SAPALDIA-Stichprobe. Allergo J, 1997. 6: p. 7-11.
2. Singh RD, Bhagat A, Pandey AK. Bilateral ptosis following wasp sting. J Assoc Physicians India, 2003. 51: p. 828-829
3. Raucq E, Dupuis MJ. Facial diplegia after hymenoptera sting. Acta Neurol Belg, 1998. 98(2): p. 215-220
4. Müller UR. Insect sting allergy: Clinical picture, diagnosis and treatment. Stuttgart/New York: Gustav Fischer Verlag, 1990.
5. Schumacher MJ, Tveten MS, NB Egen. Rate and quantity of delivery of venom from honeybee stings. J Allergy Clin Immunol, 1994. 93: p. 831-835.
6. AWMF, online. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allergologie: Bienen- und Wespengiftallergie. 2006.
7. Hoffmann DR, Jacobson RS. Allergens in Hymenoptera venom: XII. How much protein is in a sting. Ann Allergy, 1984. 52: p. 276-278.
8. Reimers A, Müller U. Labordiagnostik bei der Insektengift-Allergie. J Lab Med, 2002. 26(3/4): p. 115-119.
9. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of hymenoptera venom hypersensitivity: a meta-analysis. Clin Ther, 2000. 22: p. 351-358.
10. Müller U, Mosbech H. Position Paper – Immunotherapy with Hymenoptera venoms. EAACI Subcommittee on Insect Venom Allergy. Allergy, 1993. 48 ([Suppl.14]): p. 36-46
11. Reimers A, Müller U. Bienen- und Wespengiftallergie. Schweiz Med Forum, 2004. 4: p. 661-665.
12. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Norman SP, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. N Engl J Med, 2004. 351: p. 668-674.
13. Bonifazi F, Jutel M, Biló BM, Birnbaum J, Müller U, et al. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. Allergy, 2005. 60: p. 1459-1470.
14. Fachinformation. Pharmalgen®. Insektengiftpräparate. Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®, 2006.
15. Lerch E, Müller UR. Long term protection after stopping venom immunotherapy: Results of re-stings in 200 patients. J Allergy Clin Immunol 1998. 101(5): p. 606-612.

16. Mosbech H, Müller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy* 2000. 55(11): p. 1005-1010.
17. Ruëff F, Przybilla B. Venom immunotherapy: adverse reactions and treatment failure. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2004. 4(4): p. 307-311
18. Handke RP, Rosewich M, Bez C, Zielen S. Ultra-Rush-Insektengift-Hyposensibilisierung im Kindesalter- eine sichere und verträgliche Methode. *Monatsschr Kinderheilkd*, 2002. 150: p. 406.
19. Rancé F, Abbal M, Brémont F, Dutau G. Allergie aux venins d'hyménoptères chez l'enfant. *Arch Pédiatr*, 1999. 6 (Suppl 1): p. 55-60.
20. Steiss JO, Hüls G, Gortner L, Lindemann H. A modified Ultra-rush-protocol of allergen immunotherapy in children and adolescents with insect venom allergy. *Klin Padiatr*, 2004. 216: p. 79-82.
21. Birnbaum J, Ramadour M, Magnan A, Vervloet D. Hymenoptera ultra-rush venom immunotherapy (210min): a safety study and risk factors. *Clin Exp Allergy*, 2003. 33: p. 58-64.
22. Roll A, Hofbauer G, Ballmer-Weber BK, Schmid-Grendelmeier P. Safety of specific immunotherapy using a four-hour ultra-rush induction scheme in bee and wasp allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2006. 16(2): p. 79-85.
23. Müller U, Hari Y, Berchtold E. Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific-allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2001. 107(1): p. 81-86.
24. Reimers A, Hari Y, Müller U. Reduction of side-effects from ultrarush-immunotherapy with honeybee venom by pretreatment with fexofenadine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy*, 2000. 55: p. 484-488.
25. Müller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992. 89: p. 529-535.
26. Sturm G, Kranke B, Rudolph C, W Aberer. Rush Hymenoptera venom immunotherapy: a safe and practical protocol for high-risk-patients. *J Allergy Clin Immunol*, 2002. 110: p. 928-933.
27. van der Zwan JC, Flinterman J, Jankowski IG, Kerckhaert JAM. Hyposensitization to wasp venom in six hours. *Br Med J*, 1983. 287: p. 1329-1331.
28. Schiavino D, Nucera E, Pollastrini E, De Pasquale T, Buonomo A, et al. Specific ultrarush desensitization in Hymenoptera venom-allergic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2004. 92(4): p. 409-413.
29. Youlten LJ, Atkinson BA, Lee TH. The incidence and nature of adverse reactions to injection immunotherapy in bee and wasp venom allergy. *Clin Exp Allergy*, 1995. 25: p. 159-165.

30. Birnbaum J, Charpin D, Vervloet D. Rapid Hymenoptera venom immunotherapy: comparative safety of three protocols. *Clinical and Experimental Allergy* 1993. 23(3): p. 226-230.
31. Wenzel J, Meissner-Kraemer M, Bauer R, Bieber T, Gerdson R. Safety of rush insect venom immunotherapy. The results of a retrospective study in 178 patients. *Allergy* 2003. 58: p. 1176-1179.
32. Brehler R, Wolf H, Kütting B, Schnitker J, Luger T. Safety of a two-day ultra-rush insect venom immunotherapy protocol in comparison with protocols of longer duration and involving a larger number of injections. *J Allergy Clin Immunol*, 2000. 105(6): p. 1231-1235.
33. Miyachi S, Lessof MH, Kennedy DM, Green LA. Comparison of the atopic background between allergic and non-allergic beekeepers. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 1979. 58: p. 160-166.
34. Laurent J, Smiejan JM, Bloch-Morot E, Herman D. Safety of Hymenoptera venom rush immunotherapy. *Allergy* 1997. 52: p. 94-96.
35. Akdis Cezmi A. Allergy and hypersensitivity: mechanisms of allergic disease. *Curr Opin Immunol*, 2006. 18(6): p. 718-726.
36. Schubert KC, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Szklo M, Kwitrovich KA, et al. Epidemiologic study of insect allergy in children. II. Effects of accidental stings in allergic children. *J Pediatr*, 1983. 102: p. 361-365.
37. Valentine MD, Schubert KC, Kagey-Sobotka A. The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *N Eng J Med*, 1990. 323: p. 1601-1603.
38. Golden DBK. Insect sting allergy and venom immunotherapy. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 2006. 96, Supp(2): p. 16-21
39. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2000. 105(2): p. 385-390.
40. Oude Elberink JNG, De Monchy JGR, van der Heide S, Gyatt GH, Dubois AEJ. Venom immunotherapy improves health-related quality of life in patients allergic to yellow jacket venom. *J Allergy Clin Immunol*, 2002. 110(1): p. 174-182.
41. Berchtold E, Maibach R, Müller U. Reduction of side effects from rush-immunotherapy with honey bee venom by pretreatment with terfenadine. *Clin Exp Allergy*, 1992. 22: p. 59-65.
42. Nielsen L, Johnsen CR, Mosbech H, Poulsen LK, Malling HJ. Antihistamine premedication in specific cluster immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*, 1996. 97: p. 1207-1213.
43. Brockow K, Kiehn M, Riethmüller C, Vieluf D, Berger J, et al. Efficacy of antihistamine pretreatment in the prevention of adverse reactions to Hymenop-

- tera immunotherapy: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1997. 100: p. 458-463.
44. Müller U. Recent developments and future strategies for immunotherapy of insect venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2003. 3(4): p. 299-303.
 45. Jutel M, Watanabe T, Klunker S, Akdis M, Thomet OAR, et al. Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H1 and H2 receptors. *Nature* 2001. 413: p. 420-425.
 46. Häberli G, Brönnimann M, Hunziker T, Müller U. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy*, 2003. 33: p. 1216-1220.

8 **Abbildungsherkunft**

1. Abbildung: foto.haase.net/albums/juni_2005/bluete_biene.jpg
2. Abbildung: wikipedia.de
3. Abbildung: home.tiscali.de/st_hz/bilder/natur/hummel.jpg

9 Verdankungen

Zu grossem Dank verpflichtet bin ich Herrn PD Dr. med. Roger Lauener und Frau Dr. med. Alice Wiesner für die Möglichkeit, unter ihrer Leitung meine interessante Dissertation zu schreiben, für die schöne Zusammenarbeit über längere Zeit und die vielen konstruktiven Anregungen und Korrekturen.

Ebenfalls möchte ich Herrn Dr. med. Christian Bieli danken für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Mein Dank gebührt auch den Sekretärinnen des Kinderspitals, die zusammen mit den Mitarbeiterinnen des Archivs mir zahlreiche, auf den ersten Blick verschollene Krankendossiers finden konnten.

Ich widme meine Dissertation meinen Eltern, als Dank dass sie mir dieses faszinierende Studium der Medizin ermöglichen und mir in ihrer Hausarztpraxis ihre besondere Art der Ausübung der Medizin vorleben.

10 Curriculum vitae

Lisbeth Silvia Stahlberger von Wittenbach SG

15.03.1983	geboren in Chur
1989 - 1995	Primarschule in Bad Ragaz
1995 - 1997	Sekundarschule in Bad Ragaz
1997 - 2001	Kantonsschule Sargans, Matura Typ B mit Englisch
2001 / 2002	Fünfmonatiger Sprachaufenthalt in Australien, dreimonatiges Praktikum in der Rehabilitationsklinik Valens
2002 - 2008	Medizinstudium in Zürich
09/2008	Staatsexamen an der Universität Zürich
2009 -	Innere Medizin, Spital Zollikerberg, Zürich